

GRANULOMA ANULARE.
EINE ÜBERSICHT UND
NEUE ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE ERKENNTNISSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Alexander Wilhelm Rieger

1978

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548314_0014

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. O. Braun-Falco

GRANULOMA ANULARE.

EINE ÜBERSICHT UND

NEUE ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE ERKENNTNISSE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander Wilhelm Rieger

aus München

1978

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

BERICHTERSTATTER: Privatdozent Dr. H.H. Wolff

MITBERICHTERSTATTER: Professor Dr. O. Braun-Falco

DEKAN: Professor Dr. W. Spann

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 26. Febr. 1980



Inhaltsübersicht

A. HISTORISCHES UND SYNONYME	Seite	1
1. Erstbeschreibungen		1
2. Historische Entwicklung und Synonyme		1
3. Abgrenzung und Nosologie		2
B. SCHREIBWEISE UND DEFINITION		5
1. Deutsche und englische Schreibweise		5
2. Etymologie		5
3. Kurzdefinition des Granuloma anulare		5
C. KLINIK		7
1. Klinisches Bild		7
2. Lokalisation		11
3. Altersverteilung		13
4. Geschlechtsverhältnis		13
5. Laborwerte		13
6. Koinzidenz mit anderen Krankheiten und mit Gravidität		14
7. Beziehung zur Jahreszeit		14
8. Krankheitsdauer		15
9. Prognostische Faktoren		16
10. Rezidive		17

D. HISTOLOGIE, HISTOCHEMIE UND
ELEKTRONENMIKROSKOPIE

Seite 18

1. Allgemeines; Epidermale Veränderungen	18
2. Bindegewebsveränderungen	20
a. Nekrose und Nekrobiose	20
b. Fibrinoider Gewebsschaden	22
c. Kollagenfasern	24
d. Elastische und argyrophile Fasern, Zellen	27
e. Histochemie	29
3. Zellinfiltrat	33
a. Größe und Lokalisation	33
b. Histiozyten	35
c. Fibroblasten	38
d. Lymphozyten	40
e. Weitere Zellen	40
4. Gefäße	40
a. Morphologische Veränderungen	40
b. Zum Problem der Vaskulitis	42

E. VARIANTEN

43

1. Das subkutane Granuloma anulare	44
2. Das perforierende Granuloma anulare	46
a. Generalisierte Form	47
b. Lokalisierte Form	48
3. Das disseminierte und das generali- sierte Granuloma anulare	51
4. Unklassifizierte Formen	56
5. Granuloma (anulare) multifforme (Leiker)	59
6. Das aktinische Granulom	61

F. HYPOTHESEN ZUR ÄTIOLOGIE	Seite 63
1. Toxisch-infektiös	64
2. Medikamentös	66
3. Immunpathologisch	67
4. Rheumatisch	69
5. Diabetisch	70
a. Die Beziehung des lokalisierten Granuloma anulare zu Diabetes mellitus	71
b. Die Beziehung des generalisierten Granuloma anulare zu Diabetes mellitus	73
6. Aktinisch	74
7. Traumatisch	75
8. Familiär-genetisch	76
9. Verschiedenes	76
G. PATHOGENESE	78
1. Gefäßveränderungen als primäres Ereignis	78
2. Bindegewebsschaden als primäres Ereignis	83
3. Zellinfiltrat als primäres Ereignis	84
H. DIFFERENTIALDIAGNOSE	86
1. Allgemeines	86
2. Abgrenzung zur Necrobiosis lipoidica	87
3. Abgrenzung zum Rheumaknoten	96

4. Abgrenzung zum Erythema elevatum diutinum	Seite 101
5. Abgrenzung zum papulo-nekrotischen Tuberkulid	102
6. Abgrenzung zur Sarkoidose	103
7. Abgrenzung zum Lichen ruber planus	104
8. Abgrenzung zur Chondrodermatitis nodularis chronica helioides	104
9. Abgrenzung zu weiteren Erkrankungen	105
I. ZUR THERAPIE	106
J. ZUSAMMENFASSUNG	108
K. LITERATURVERZEICHNIS	110
L. LEBENS LAUF	132

A. HISTORISCHES UND SYNONYME

1. Erstbeschreibungen

Im Jahre 1895 beschrieb COLCOTT FOX ein Krankheitsbild, welches er als "Ringed eruption of the fingers" bezeichnete (2,13,19,43). Im gleichen Jahr veröffentlichte der Franzose DUBREUILH eine Arbeit über einen Fall von "Eruption circinée chronique de la main" (2,13,43,24). Diese beiden Männer waren die ersten, die über eine Krankheit berichteten, welche man heute als "Granuloma anulare" bezeichnet.

Zwar gibt es auch vor 1895 von MIDDLESON 1887 und BURRY 1889 Angaben über ähnlich gelagerte Fälle, es darf aber angezweifelt werden, ob diese wirklich mit den von COLCOTT FOX und DUBREUILH geschilderten Krankheitsbildern identisch sind (49).

2. Historische Entwicklung und Synonyme

Die in ihrer Ätiologie bis jetzt unklare Erkrankung wurde besonders gegen Ende des letzten bzw. zu Beginn dieses Jahrhunderts unter den vielfältigsten Namen publiziert: so bezeichnete 1899 GALLOWAY diese Affektion als "Lichen annularis" (2,13,33,43). 1902 führte RADCLIFFE-CROCKER als erster den Namen "Granuloma anulare" ein (91), aber damals setzte sich diese Bezeichnung noch nicht durch (13,43,73). 1908 schlug LESLIE ROBERTS die Bezeichnung "Acanthoma annulare" vor (43).

In Dänemark beschrieben 1903 RASCH und GREGERSEN eine Dermatose am Handrücken, die sie den sarkoiden Hautgeschwülsten zuordneten (2,13,43,93). Noch 1908 schloß sich GALEWSKI dieser Vorstellung an: "Tumores benigni sarcoidei cutis" (43).

Ebenso wie in England und in Dänemark wurde das Granuloma anulare (im folgenden GA genannt) auch in Frankreich mit den verschiedensten Synonymen beschrieben: HALLOPEAU erwähnte 1901 eine Erkrankung, die er "Erythème iris à forme chronique" nannte (49); BROCC (1904) veröffentlichte eine Arbeit über eine "Néoplasie nodulaire et circinée" (2,12,43), wohingegen AUDRY -ebenfalls 1904- der Auffassung war, daß es sich um eine "Erythémato-sclérose circinée du dos des mains" handelte (2,4,43). PELLIER bezeichnete die Affektion als "Stéréo-phlogose nodulaire et circinée" (87) und PERNET benannte sie "Celluloma annulare" (2,73).

In Deutschland ist das GA nicht so lange bekannt wie in England und Frankreich. Erst 1911 lenkte ARNDT die Aufmerksamkeit auf diese Dermatose und beschrieb ihre Histologie (2). In gewisser Weise beendet wurde diese ältere Periode des Schrifttums durch die Handbuchdarstellung von JACOBI im Jahre 1931 und von PAUTRIER 1936 (49).

3. Abgrenzung und Nosologie

Bei der Vielfalt der Namen ist es aber sehr zweifelhaft, ob auch alle Autoren wirklich das Bild des GA

beschrieben: wegen der oft ähnlichen Erscheinungsform von Erythema elevatum diutinum und GA hielt sogar CROCKER diese Affektionen erst für identisch (13). Zwar änderte er ein Jahr später -im Jahre 1895- seine Ansicht und trennte die beiden Krankheitsbilder scharf voneinander, aber es dauerte einige Zeit, bis sich seine Meinung durchsetzte; die Diskussion darüber flammte dann im Laufe der Jahre immer wieder auf (2,13).

Das diagnostische Problem bestand aber nicht nur in der nosologischen Trennung der beiden Krankheiten, sondern lag auch in der Tatsache begründet, daß -sogar wenn die beiden Affektionen als verschiedene Erkrankungen akzeptiert wurden- doch oft Erythema elevatum diutinum als GA beschrieben wurde (13). ARNDT vertrat auch die Ansicht, daß es Verwechslungen mit Lichen ruber planus gab (2).

Zu den diagnostischen Schwierigkeiten kam Anfang dieses Jahrhunderts auch noch die verwirrende Nomenklatur: GRAHAM LITTLE war der Auffassung, daß -obwohl er "néoplasie" für eine unglückliche Beschreibung des histologischen Bildes hielt- die BROcq'sche Bezeichnung "Néoplasie circinée et nodulaire" noch relativ am besten zutrifft (43). Wie die meisten anderen Autoren lehnte er eine Beziehung zum Boeck'schen Sarkoid ab, wie sie von RASCH und GREGERSEN vorgeschlagen wurde (43). Von GALLOWAY's "Lichen annularis" war er auch nicht überzeugt, denn dies würde wahrscheinlich mit "Lichen planus annularis" verwechselt werden (43). Bei "ringed eruption" bemängelte er, daß es 1. zu vage sei und 2.

nichts über das Stadium aussage, in dem die Effloreszenzen einzeln stehen und nicht ringförmig gruppiert sind (43). Diese Kritik trifft auch auf die Bezeichnung GA zu; hier kommt aber noch hinzu, daß es sich histologisch eigentlich nicht streng um ein Granulom handelt, denn es fehlt das Merkmal der Kapillarsprossung (26). Dieser von DUPERRAT formulierten Kritik ist aber nur bedingt beizupflichten, da eine Gefäßvermehrung häufig beobachtet wird (vgl. Kap. HISTOLOGIE, HISTOCHEMIE, ELEKTRONENMIKROSKOPIE).

B. SCHREIBWEISE UND DEFINITION

1. Deutsche und englische Schreibweise

Bevor das GA kurz charakterisiert wird, soll noch mit einigen Worten auf die Schreibweise von GA eingegangen werden: seitdem sich GA als selbstständiger Krankheitsbegriff durchgesetzt hatte, schrieb man sowohl in der deutschen als auch in der englischen Literatur "anulare" mit 2 "n". In neuerer Zeit verwendet aber das deutsche Schrifttum bei "anulare" meist ein "n", im englischen blieb es jedoch bei der alten Schreibweise.

2. Etymologie

Etymologisch ist es richtig, bei "anulare" ein "n" zu verwenden, weil sich "anulare" ja nicht von "annus" = das Jahr herleitet, sondern von "anulus" = der Ring bzw. von "anus" = der Fußring (88).

3. Kurzdefinition des Granuloma anulare

Das typische GA läßt sich als eine chronische Erkrankung der Haut definieren, die durch einen Bindegewebsschaden charakterisiert ist. Es kommt dabei zu einer histologisch gut erkennbaren herdförmigen Degeneration und Nekrose des Kollagens in der Dermis. Als Zeichen der Entzündung ist diese -manchmal fibrinoid modifizierte- Nekrose bzw. Nekrobirose umgeben von Lymphozyten und Histiozyten (72,94).

Klinisch ist diese gutartige Dermatoſe unbekannter Ursache oft durch einen oder mehrere Ringe papulöſer Effloreszenzen charakterisiert (40), mit einer Tendenz zur Spätinvolution, die unterschiedlich lang dauern kann (118).

C. KLINIK

Das GA, das in den letzten Jahren zunehmend häufiger diagnostiziert wird (28), sieht man bei etwa 0,12 - 0,15 % aller dermatologischen Patienten (28,118). Zusammen mit der zur Sicherung der Diagnose nötigen histologischen Aufbereitung einer Probeexzision können schon die Anamnese und das klinische Bild wichtige Hinweise liefern (49).

1. Klinisches Bild

Besonders auffällig ist die für das Krankheitsbild typische ringförmige Gruppierung (40,68,72,95,100) kleiner bis erbsengroßer (65,72), 1-5 mm (40,95,100) messender Papeln (40,65,100) oder Knötchen (40,42,68,72,95), die sich meist langsam entwickeln (7,42,95), gelegentlich aber auch plötzlich auftreten können (7). Die Einzeleffloreszenzen fühlen sich ziemlich derb (42,95) und hart (40,68,72) an. Sie sind hautfarben (40,95), mit mehr oder weniger stark roten (40,65,72,95), gelben (40,68) oder weißen (40,65,100) Farbtönen. Die weißliche Knötchenfarbe ist besonders bei Dehnung der Haut sichtbar (75) - ein Vorgang, der die Läsionen auch insgesamt akzentuieren kann (7,42).

Die asymptomatischen (72), juckreizfreien (65) Papeln können -wahrscheinlich vom Zeitpunkt der Untersuchung abhängig- unscharf abgegrenzt (42) oder auch mit einem harten erhabenen Randwall (65) scharf begrenzt (65,100) sein. Über der darunterliegenden Subkutis sind sie gut

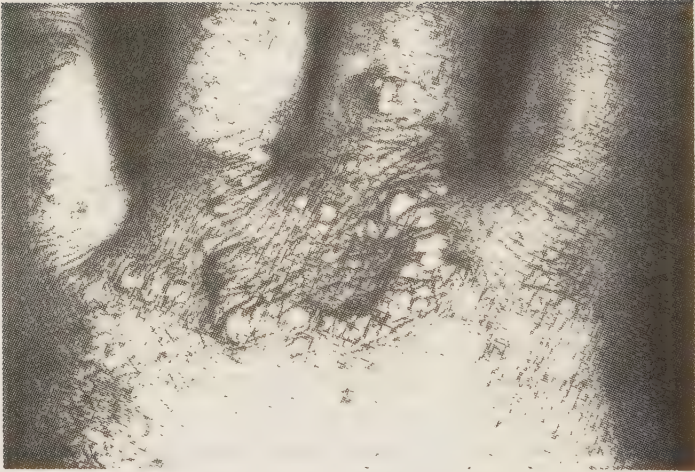


Abb. 1: Granuloma anulare, Klinik.

Papeln und Knötchen verschiedener Größe in überwiegend kreisbogenförmiger Anordnung über den Fingergrundgelenken. 27-jähriger Mann.



Abb. 2: Granuloma anulare, Klinik.

Einzelstehende, große Effloreszenz über dem Fingergrundgelenk. Typischer anulärer Herd mit zentraler Eindellung. 49-jährige Frau.

verschieblich (40) und ihre Oberfläche ist glatt (40, 68) ohne Oberhautfelderung (68). Zu Beginn ihrer Entwicklung können die flachen (65,95) oder auch kuppelförmigen (100) Knötchen sich leicht spiegeln (65) und durchscheinen (40). Manchmal beobachtet man Teleangi-ektasien (100) und nur sehr selten Schuppung (40); Ul-zerationen kommen normalerweise nicht vor (40,65). In der Mitte dieser Einzelknötchen erkennt man eine zent-rale Eindellung (100), die sich aber erst nach längerer Zeit entwickelt (42). Die Umgebung der Effloreszenz ist zart gerötet (68).

Diese Knotenbildungen können in isolierten Gruppen vor-kommen (68,100) oder auch zu flächenhaften Platten zu-sammentreten, wodurch die einzelnen Effloreszenzen dann nicht mehr so deutlich voneinander abgesetzt sind (68). Besonders typisch ist -wie schon erwähnt- die ringförmige Anordnung (40,68,72,95,100).

Diese anuläre Ausbreitung kann auf zwei Wegen zustande-kommen: entweder wachsen einzelne Papeln exzentrisch an und sinken dann im Zentrum wieder auf Hautniveau zurück (65) oder es reihen sich einfach einzelne Knötchen anu-lär aneinander (42,66), treten zusammen und konfluieren (40,66) und heilen dann spontan im Zentrum ab (42,66). In der Peripherie treten nun entweder neue Knötchen wallartig um die Rückbildung herum dazu (42) -wie ja überhaupt kleinere Herde zu größeren älteren dazutreten können (65)- oder sie sind bereits auf dem Höhepunkt ihrer Ausbildung (66) und formen auf diese Weise die ringartige Begrenzung. Das Ringzentrum muß aber nicht

immer tief eingedrückt sein, sondern kann auch nur bis auf das Niveau der umgebenden Haut reichen (40). Manchmal weist es geringe Atrophie und Pigmentation auf (66), es kann aber auch bläulich, rötlich oder unverändert hautfarben sein (40).

2. Lokalisation

Das typische GA tritt meist nur an den Extremitäten (40) und hauptsächlich an den Händen und Füßen (72), genauer an Hand- und Fußrücken, sowie an den Fingern (65) auf. Dabei sind die Streckseiten bevorzugt (57,68) und die Hauterscheinungen in 57 % der Fälle bilateral (57). Bei 28 % sind die Hautbezirke in der Nähe größerer Gelenke befallen (57). Obwohl die Extremitäten die Hauptmanifestationsorte des GA sind, sieht man das gleichzeitige Vorkommen an Händen und Füßen seltener, nämlich nur bei 7 % (118).

Läsionen an Händen und Armen sieht man bei über 60 % aller GA-Patienten (7,40,118); HEITE und SCHARWENKA sprechen von 72 % (57) und GRÜNER sogar von 88 % (49). Besonders betroffen sind dabei Hände (57) bzw. Handrücken (42,49,65), Finger (49,57,65) bzw. Fingerstreckseiten (42) und Fingergelenke (68). Die Hautbezirke über den Handgelenken (65,68) und dem Ellenbogen (57, 65) sind unterschiedlich oft erkrankt. Knötchen an den Händen (38,42) und am Finger (42) kann man in jedem Alter antreffen.

Die untere Extremität ist nicht so häufig erkrankt wie

die obere, nämlich nur zu etwa 20 % (7,40,118), nach HEITE und SCHARWENKA aber immerhin zu 35 % (57). Dabei ist hauptsächlich der Fuß betroffen (57), das GA kann sich aber auch am Bein (7,40,57,118) und in der Knöchelgegend (42,65) manifestieren. Insgesamt ist das GA an der unteren Extremität bzw. an der Fußgelenkgegend bei Kindern häufiger anzutreffen als bei Erwachsenen (38,42,61,68).

Die Angaben über die Häufigkeit des GA am Rumpf schwanken zwischen einigen wenigen (40), 5 % (7,118) und 19 % (57); sicher kann man sagen, daß diese Lokalisation nicht so häufig ist wie die an den Extremitäten. Eine erkrankte Rumpfhaut zusammen mit anderen Lokalisationen findet man nur bei 5 % (118). Bei Kindern und älteren Menschen ist der Stamm etwas öfter befallen als bei Patienten im mittleren Lebensalter (42).

Obwohl Manifestationsorte wie das Gesicht (40,65), die Kopfhaut (40) und das Ohr (9,68) selten beschrieben werden, geben HEITE und SCHARWENKA einen Befall von Kopf und Hals mit 18 % an (57). Die Ohrmuschel kann in jedem Alter betroffen sein (42), Eruptionen an Kopf und Hals hingegen kommen öfters bei Erwachsenen als bei Kindern vor (38,42,61). Gelegentlich kann man auch noch am Penis und Präputium (42) sowie auf den Glutäen (65) GA-Herde diagnostizieren; über das GA an der Mundschleimhaut wurde bisher nur in 1 Fall berichtet (123).

3. Altersverteilung

Prinzipiell kann man in jedem Alter erkranken (118), hauptsächlich sieht man jedoch Kinder und junge Erwachsene mit GA (7,40,42,65,68). Bevorzugt sind die ersten 10 Jahre; etwa 70 % haben das 3. Lebensjahrzehnt noch nicht überschritten (7,49,118). Jenseits des 50. Lebensjahres läßt sich noch einmal ein kleiner Häufigkeitsgipfel registrieren (38,42,49). Im Jahre 1908, als GRAHAM LITTLE die ersten Fälle genauer untersuchte, waren weit mehr als die Hälfte seiner Patienten über 12 Jahre alt (43). Innerhalb der Altershäufigkeitsverteilung läßt sich kein Geschlechtsunterschied erkennen (57).

4. Geschlechtsverhältnis

Insgesamt kann man eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts erkennen: manche Autoren sehen zwar nur wenig mehr betroffene Mädchen und Frauen (38,43,61), andere Angaben bewegen sich aber bei Werten von etwa 2/3 betroffenen Frauen zu 1/3 Männer (7,42,49,57,118).

5. Laborwerte

Beim GA finden sich keine von der Norm abweichende Resultate bei Labortesten in Routineuntersuchungen (40). Bei Untersuchungen von 2 GA-Patienten konnte man keine Besonderheiten im Immunelektropherogramm feststellen (58).

6. Koinzidenz mit anderen Krankheiten und mit Gravidität

Andere Hauterkrankungen spielen im Rahmen des GA wahrscheinlich keine Rolle (49). Gleichzeitig bestehende andere Krankheiten trifft man zusammen mit GA angeblich nicht häufiger als sonst (49) - eine Feststellung, die jedoch nicht immer bestätigt wird (vgl. Kap. HYPOTHESEN ZUR ÄTIOLOGIE).

WELLS und SMITH fanden bei je 3 % einen Diabetes mellitus und Asthma, bei je 2 % eine durchgemachte Nephritis und Fieber; in je 1 % ihrer Fälle wurden eine rheumatoide Arthritis, die allerdings erst einige Monate nach dem Verschwinden des GA manifest wurde, und ein rheumatisches Fieber beobachtet; Sarkoidose und Tuberkulose sahen sie überhaupt nicht (118). Anderen, besonders weiter zurückliegenden Berichten zufolge, wurde die Tuberkulose oder mit ihr verwandte Dermatosen jedoch schon häufiger in Verbindung mit dem GA gesehen (54, 117).

Bei 2 von WELLS und SMITH untersuchten Patientinnen heilte das GA während der Schwangerschaft, um dann aber wieder zu rezidivieren (118).

7. Beziehung zur Jahreszeit

Manche Autoren sehen eine Verschlechterung (100) bzw. Erstmanifestationen (42,49) oder Rezidive (49) häufiger im Herbst und Frühjahr als in den übrigen Jahreszeiten.

WELLS und SMITH konnten nur bei 5 von 208 Patienten eine signifikante Beziehung zur Jahreszeit erkennen: bei 4 kam es im Sommer und bei 1 Patienten im Winter zu einem Rezidiv oder einer Verschlimmerung (118). GRAHAM LITTLE sah das GA häufiger in den Sommermonaten beginnen (43).

8. Krankheitsdauer

Wegen seiner oft jahrelangen Entwicklungs- und Bestandsdauer (42,65,95) wird das GA den chronisch verlaufenden Hautkrankheiten zugeordnet; im Extremfall kann die Erkrankung sogar bis zu 34 Jahren bestehenbleiben (118). Allerdings ist eine Krankheitsdauer von über 10 Jahren selten (42). Im Mittel bleibt die Affektion 1,5 (38,61) bis 3 (28) Jahre bestehen; GRÜNER beobachtete Rückbildungen meist in einem Zeitraum von 6 Monaten und 3 Jahren (49).

Nach Monaten und Jahren aufgeschlüsselt ergeben sich etwas unterschiedliche Ergebnisse; dies liegt daran, daß bei jedem Autor die Bezugszeiten anders sind: EICHMANN sah Heilungen innerhalb 1 Jahres bei 48 % der Patienten (28). BEARE und WILSON JONES konnten bei 3/4 der GA-Patienten eine 2-Jahres-Heilung beobachten (7), WELLS und SMITH aber nur bei 51 % (118). 13 % heilten innerhalb von 2 - 9 Jahren ab, und bei 36 % war die Dauer unklar bzw. bestand die Läsion noch zur Zeit der Untersuchung (118). Bei GOTTRON waren 80 % der Patienten zwischen 5 Monaten und 6 Jahren erkrankt, bei 10 % war der Verlauf kürzer, und bei den restlichen 10 %

dauerte das GA länger an (42).

9. Prognostische Faktoren

Inwieweit eine Behandlung die Bestandsdauer des GA günstig beeinflussen kann, ist nicht eindeutig festzustellen: GLEITZ und HEITE sehen in der örtlichen Verletzung und vor allem in der Vereisung sehr wohl eine therapeutische Möglichkeit, den Krankheitsverlauf zu verkürzen (38). Auch GOTTRON meint, daß sich die Prognose mit Behandlung verbessern läßt (42).

Diesen Feststellungen stehen die Ergebnisse von WELLS und SMITH gegenüber, die die Dauer der Erkrankung durch verschiedene Behandlungsarten nicht signifikant verkürzen konnten; und zwar wurde weder zwischen therapierten und nicht-therapierten Patienten ein entscheidender Unterschied konstatiert, noch ließ sich ein deutlicher Erfolg einer der Behandlungsformen (Vitamin E, Elastoplast-Okklusion, Kohlendioxid-Schnee, Röntgenbestrahlung, Kortikosteroide) registrieren (118). Biopsien führen nach dieser Untersuchung ebenfalls nicht zur Involution (118).

Prognostisch bedeutungslos sind Alter und Geschlecht der Patienten (118). Auch ein Vergleich von Patienten mit Einzelläsionen und mehreren Läsionen ließ keinen großen Unterschied bezüglich der Prognose erkennen: 45 % der Patienten mit Einzelauffektion und 49 % der Patienten mit multiplen Herden heilten in 2 Jahren (118).

Trotz der nicht eindeutigen Verbesserung der Affektion durch Therapie-Maßnahmen und trotz der Chronizität des GA ist die Prognose nicht schlecht: Spontaninvolution ist häufig (40,65,72), bei der Abheilung bleiben keine Residuen (40,65), die Affektion ist im Normalfall nur auf bestimmte Hautbezirke beschränkt, verläuft symptomlos und stellt keine Beeinträchtigung des physischen Allgemeinzustandes dar.

10. Rezidive

Die Rezidivquote ist mit etwa 40 % allerdings schon als hoch zu bezeichnen (49,118). Davon bekamen 73 % ihre Läsionen wieder an der gleichen Stelle, der Rest war anders lokalisiert (118). Knapp 80 % der Rezidive heilten in 2 Jahren wieder ab (118).

D. HISTOLOGIE, HISTOCHEMIE, ELEKTRONENMIKROSKOPIE

1. Allgemeines; Epidermale Veränderungen

Wegen des oft sehr vielgestaltigen makroskopischen und klinischen Bildes von GA stellt die histologische Untersuchung einer Probeexzision das sicherste diagnostische Hilfsmittel dar (40). Dabei wird vor allem auf 3 Dinge besonderes Augenmerk gerichtet:

1. auf den Bindegewebsdefekt,
2. auf die Zellinfiltrate und
3. auf die Gefäßveränderungen.

Da jede Veränderung für sich nicht unbedingt spezifisch für GA-Läsionen ist und die histologische Untersuchung wegen des nicht immer gleichförmigen feingeweblichen Aufbaus zu unterschiedlichen Resultaten kommen kann (92), sollte man sich nicht nur mit dem Heraussuchen einzelner Gegebenheiten beschäftigen, sondern die Veränderungen als Ganzes betrachten. Die histologische Untersuchung kann außerdem zum Verständnis der Pathogenese beitragen, da sie möglicherweise erlaubt, die initialen Veränderungen von den folgenden zu unterscheiden.

Obwohl es -wenn überhaupt- nur zu ganz leichten Veränderungen an der Epidermis kommt, seien diese doch erwähnt: neben einer etwas abgeflachten Oberhaut (42) findet sich manchmal eine Akanthose (46) sowie eine mäßige Hyperkeratose (42,46) oder Parakeratose (46). Stärkere Atrophie der Epidermis fand man nie (46). Der Grenzstreifen zwischen Epidermis und Kutis erweist sich als intakt (103). Die einzigen Ausnahmen davon sind

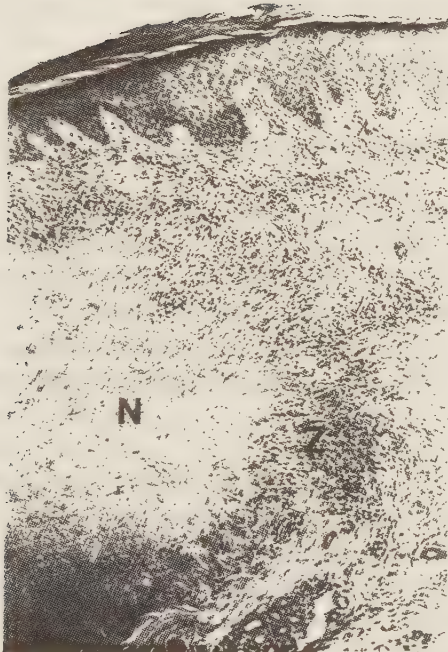


Abb. 3: Granuloma anulare, Histologie.

Typisches Bild mit dem Anschnitt der zentralen
Nekrose (N) und dem umgebenden Wall aus Entzündungs-
zellen (Z). HE. 10 : 1.

diejenigen Fälle, bei denen die GA-Läsion durch die Oberhaut perforiert ist (72).

2. Bindegewebsveränderungen

a. Nekrose und Nekrobiose

Der Bindegewebsschaden selbst beschränkt sich fast immer auf das Korium (7,28,65), vorzugsweise in der oberen Hälfte des Stratum reticulare (90). Dabei handelt es sich meist um kleine (28), diskrete (7) Nekroseherde aus zerstörtem bzw. partiell geschädigtem Bindegewebe, die ovoidartig (90) oder sternförmig umrissen (40) sein können.

Untersucht man die Beziehung der Nekrobiose oder auch Nekrose zum Infiltratmantel, so stößt man auf unterschiedliche Beobachtungen: einerseits sieht man nekrotische Veränderungen in den Gebieten des Infiltrates in verstärktem Ausmaß (103,121), andererseits aber auch an Orten ohne bedeutende Aktivität der Entzündungszellen; Nekrobiosen findet man sogar ohne zelliges Infiltrat (121).

Wie schon erwähnt, stößt man neben einer mehr oder weniger vollständig ausgeprägten Nekrose ebenso auf nekrobiotische Veränderungen. Es soll aber auch vereinzelt Fälle geben, bei denen man klinische Effloreszenzen ohne histologisch erkennbare Nekrose antrifft (49).

Die unklaren Übergänge der Nekrobiose in die Nekrose

sind nicht nur beim GA zu beobachten, sondern stellen auch die allgemeine Pathologie vor Definitionsschwierigkeiten, die -trotz Hinzuziehung bestimmter Kriterien- noch nicht gelöst wurden (82).

Eine Möglichkeit der Differenzierung besteht darin, die Nekrobiose als einen Vorgang, die Nekrose jedoch als einen Zustand zu begreifen (82). Die Nekrobiose ist also gleichsam die "Krankengeschichte" einer erkrankten bzw. tödlich getroffenen Zelle bis hin zur endgültigen Nekrose (82). Die Weiche, die diesen Prozeß irreversibel verlaufen läßt, wird innerhalb der Nekrobiose gestellt; auch dabei ist der Übergang der reversiblen Phase in die irreversible unscharf (82). Widersprüchlich ist dabei, daß die Nekrobiose manchmal selbst schon als irreversibler Prozeß angesehen wird, dem eine Zellschädigung vorausging und der somit nur das Absterben einer schon erkrankten Zelle darstellt, also ein in jedem Fall zum Zell- oder Gewebstod führender Vorgang ist (82).

Im Gegensatz zu einem sich zeitlich hinziehenden Vorgang wie die Nekrobiose versteht man dann unter der Nekrose den eingetretenen, bereits vollzogenen Zelltod (82). Die Nekrose ist also der durch die Nekrobiose erreichte Zustand, der dann zu Auto- und Heterolyse führt (82). Man kann dann die Nekrose auch als Zäsur zwischen abgeschlossener Nekrobiose und beginnender Nekrolyse auffassen (82).

Eine andere Definition sieht im Zeitfaktor den ent-

scheidenden Unterschied: demnach ist die Nekrobiöse durch das langsame Erlöschen, die Nekrose dagegen durch das plötzliche Aufhören des Zellebens gekennzeichnet (82).

Morphologisch sind exakte Unterschiede ebenfalls nicht nachweisbar (82). Veränderungen wie Wasseraufnahme, Vakuolenbildung, Lipophanterose, koagulierende Entartung und Zytolyse sieht man nämlich sowohl bei reversiblen wie irreversiblen Prozessen, bei der Nekrobiöse, der Nekrose und der Nekrolyse (82).

b. Fibrinoïder Gewebsschaden

Beim GA selbst ist aber nicht nur die Rede von nekrotischen bzw. nekrobiotischen Gewebsveränderungen, sondern es wird auch von nekrobiotischen fibrinoïden Verquellungen berichtet (37); fibrinoïde Nekrosen trifft man aber -so CHARLES et al.- nicht an (18). Erkennbar waren ebenfalls fibrinoïde Degenerationen als Folge einer Fibrinogen- oder Fibrinexsudation (37,42,92,94).

Typischerweise findet man fibrinoïde Veränderungen besonders oft bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (11) und bei allergisch-hyperergisch bedingten Krankheiten bzw. bei Kollagenosen (29). Da das GA ätiologischerseits mit diesen Krankheitsgruppen möglicherweise in Verbindung steht (vgl. Kap. HYPOTHESEN ZUR ÄTIOLOGIE), ist es auch nicht verwunderlich, wenn man auf derartige Befunde stößt. Im Widerspruch steht allerdings die völlige Abheilung der GA-Effloreszenzen

bzw. die Tatsache, daß die fibrinoide Degeneration eigentlich eine irreversible pathologische Veränderung darstellt, die eine Narbe oder Schwielen hinterläßt (29).

Charakteristisch für den fibrinoiden Gewebsschaden ist der Niederschlag einer -neben Hyalin und Amyloid- 3. pathologischen Interzellulärsubstanz (29), nämlich von wachsartig-homogenem, eosinophilem, optisch aktivem, stark lichtbrechendem und sich wie Fibrin anfärbendem Fibrinoid (11). Weiterhin läßt sich das Fibrinoid mit der Van-Gieson-Färbung gelb darstellen (11), ist PAS-positiv (11), argyrophil (11) und nicht metachromatisch (11,29). Elektrophoretische Untersuchungen ergaben, daß das Fibrinoid oft mit Globulinen, besonders aus der alpha- und gamma-Fraktion, beladen ist (11,29).

Trotz dieser Merkmale ist das Fibrinoid aber keine einheitliche Substanz (11,29), sondern wird hinsichtlich seiner chemischen Zusammensetzung und seinem färberischen Verhalten durch folgende Faktoren modifiziert: dabei wirkt sich das Alter des Gewebsschadens bezüglich der färberischen, optischen und histochemischen Eigenschaften aus (11,29); die optische Anisotropie nimmt nämlich mit dem Alter zu und die Häufigkeit positiver Fibrinfärbungen sowie die Anzahl der Silberfasern ab (11). Eine Rolle spielen ebenfalls der Ort der Entstehung -extra- oder intravaskulär- (11) und die anatomische Lokalisation (29). Weiterhin ist die Art der Schädigung (29) und die Albumin- und Glutathionkonzentration während der Umwandlung des Fibrinogens zu Fibrin (11) von Bedeutung. Auch der Gehalt an alpha- und ab-

normen gamma-Globulinen kann das Fibrinoid variieren (11). Sogar die Krankheit selbst scheint einen Einfluß auf die chemische Zusammensetzung des Fibrinoids zu haben (29).

Die Herkunft des Fibrinoids ist unklar, diskutiert werden aber folgende pathogenetische Mechanismen: so können degenerative Veränderungen des präexistenten Gewebes bzw. eine Kollagennekrose zu einem fibrinoiden Gewebsschaden mit Ablagerung von Fibrinoid führen (11,29). Auch kann eine Ausfällung von Grundsubstanz Fibrinoid entstehen lassen (29). Daneben tritt das Fibrinoid infolge einer Durchtränkung und Umwandlung des Bindegewebes durch Blutbestandteile -Fibrinogen oder ein ähnlicher Faktor- auf (11,29).

Von Fibrin und Kollagenfasern läßt sich das Fibrinoid durch die Elektronenmikroskopie und Röntgenanalyse unterscheiden (29). Außerdem ist das Fibrinoid mit Trypsin auflösbar, das kollagene Bindegewebe dagegen kaum (11). Weiterhin hat das Kollagen nur einen unbedeutenden Tryptophan- und Tyrosingehalt, beim Fibrinoid sind aber Tryptophan- und Tyrosinfärbungen deutlich positiv (29).

c. Kollagenfasern

Für das Ausmaß des kollagenen Bindegewebsschadens ist -wie schon erwähnt- die Anwesenheit von Zellen entscheidend, aber auch die Herdgröße und die Krankheitsdauer: je kleiner nämlich der Herd, desto geringer ist

meist das Kollagen beteiligt (18) und je länger das GA besteht, desto ausgedehnter sind die degenerativen Bindegewebsveränderungen (92). Wirklich große Herde von degeneriertem Kollagen sind jedoch selten und finden sich fast nur bei den atypischen Varianten des GA (72). Auch ist beim typischen GA -im Gegensatz zu den ungewöhnlichen Formen- der Untergang des Kollagens meist unvollständig (7,28,40,72) - eine Erkenntnis, die man erst in jüngerer Zeit gewann; noch 1956 war GRÜNER der Ansicht, daß die "ursprüngliche Bindegewebsstruktur meist völlig verwischt" ist (49).

Im allgemeinen wechseln Gebiete normaler Kollagenfasern mit schlecht abgrenzbaren Arealen, in denen sich das Kollagen in verschiedenen Degenerationsphasen befindet (18,72). Die Skala reicht dabei von einer Trennung der einzelnen Kollagenbündel durch eine schleimige Matrix (94) über irreguläre, ungeordnete Kollagenbündel (72), Anschwellung einzelner Fasern (18) mit unterschiedlichem Durchmesser (121) bis hin zur elektronenmikroskopisch nachweisbaren Auflösung in einzelne Filamente (18). Im Endstadium sieht man dann Gebiete schleimiger oder fibrinoider Kollagendegeneration, in denen den einzelnen Fasern jegliche Kontur fehlt (40) und man weder auf Zellkerne (40) noch auf Zellen (94) trifft. Auch mit Hilfe der Mikroradiographie konnten SCHNEIDER und STEIGLEDER ähnliche Degenerationsstadien beobachten (103).

Elektronenmikroskopisch kann neben einer Zerteilung der Kollagenbündel der Verlust der parallelen Anordnung der

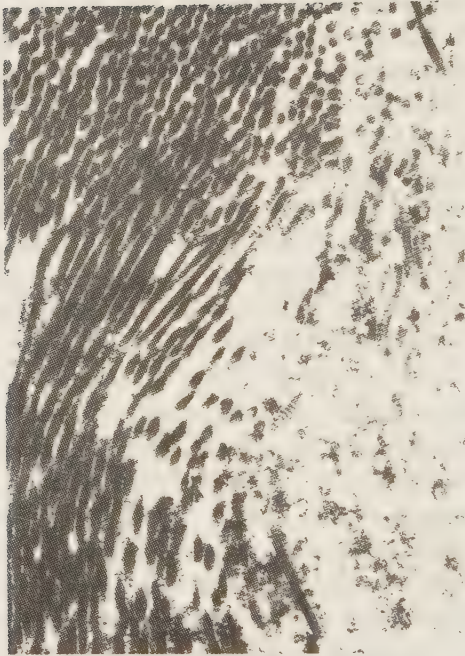


Abb. 4: Granuloma anulare, Elektronenmikroskopie.

Anschnitt der Nekrobiose mit noch normalen (links im Bild) und pathologisch veränderten Kollagenfasern: Verquellung, Aufsplitterung und zu amorphem Material abgebautes Bindegewebe (rechts im Bild). Ca. 20.000 : 1.

einzelnen Fasern innerhalb eines Bündels festgestellt werden (121). Die Fibrillen sind geschwollen und nicht mehr anfärbbar, haben ihre Querstreifung verloren und werden letztlich zu granulärem und amorphem Material abgebaut (Abb. 4) (121).

Durch das Elektronenmikroskop wurde man auch auf eine besondere Art des Kollagens aufmerksam: das sogenannte "long-spacing" bzw. "long-spaced" Kollagen (Abb. 5) (17,121), das auch als "cross-banded filamentous aggregations" bezeichnet wird (121). Die Periodizität dieser Filamente ist länger als bei normalen Kollagenfasern und beträgt etwa 90 - 110 nm (121).

Im Bereich des nekrotischen Kollagens fand SCHUPPLI auch sogenannte Russell-Körper: dabei handelt es sich um homogene, leuchtend-rote, in kleinen Haufen zusammenliegende Kugeln von hyalin umgewandeltem Bindegewebe (105). Wohl als Ausdruck der Regeneration (42) erkennt man in den Nekrosezentren auch neugebildete Kollagenfasern (72).

d. Elastische und argyrophile Fasern; Zellen

Die elastischen Fasern sind innerhalb der Nekrobiose nicht notwendigerweise degeneriert, sondern können sogar in größeren Nekroseherden erhalten bleiben; im granulomatösen Wall hingegen sind sie schon untergegangen (90). Auch im Elektronenmikroskop finden sich manchmal noch normale elastische Fasern in der Nekrobiose, aber auch -wahrscheinlich von Riesenzellen abgebaute- in der

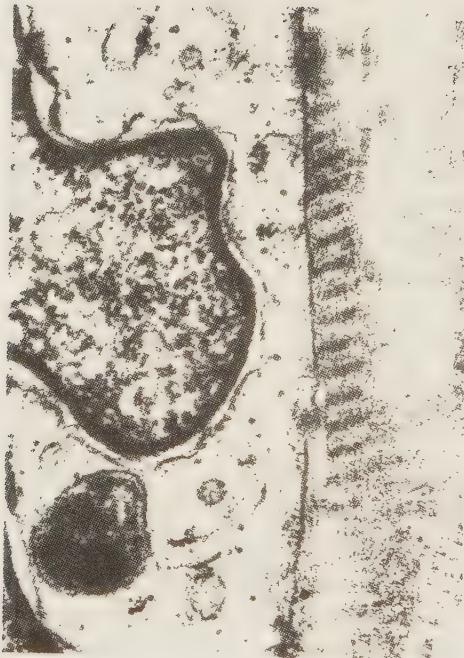


Abb. 5: Granuloma anulare, Elektronenmikroskopie.

"Long-spacing collagen" (= "quergestreifte filamentöse Aggregationen", "cross-banded filamentous aggregations") mit -gegenüber der normalen Querstreifung des Kollagens- größeren Abständen zwischen den einzelnen Banden.
Ca. 58.000 : 1.

Peripherie des Herdes (121). Obwohl also elastische Fasern in der Nekrobiose noch angetroffen werden können, erkannten CHARLES et al. mit der Aldehyd-Fuchsin-Reaktion nur sehr wenige bzw. gar keine elastischen Fasern im Gebiet der Nekrobiose (18). Dieser scheinbare Widerspruch ist letztlich Ausdruck des vielgestaltigen histologischen Bildes des GA.

Argyrophile Fasern, deren Anteil unterschiedlich groß sein kann, lassen sich in den Entzündungsgebieten bzw. in den PAS-gefärbten Abschnitten des GA-Herdes feststellen (18,111).

Im Lichtmikroskop können in der Nekrose wenig, aber meist gut erhaltene Leukozyten angetroffen werden sowie vereinzelt Bindegewebskerne und Chromatinbröckel (49). Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Peripherie der weiter fortgeschrittenen nekrobiotischen Gebiete ergab ähnliche Befunde: zu erkennen waren Leukozyten, degenerierte Histiozyten und Überreste von zerstörten Zellen (121).

e. _Histochemie

Histochemisch bestätigen sich die verschiedenen Degenerationsstadien des Bindegewebes: die eosinophile Anfärbbarkeit kann von einer leichten Abnahme bis zu deren Verschwinden reichen (72). Wegen des Ersatzes von zerstörtem Kollagen durch schleimiges Material kann sogar eine leichte Basophilie des Gewebes einsetzen (40, 46,72). Auch basophile Granula oder feinnetzige Nieder-

schläge trifft man anstelle der wohldefinierten eosinophilen Kollagenfaserbündel mitunter an (18).

Dem Muzin kommt bei GA-Herden schon differentialdiagnostische Bedeutung zu, da es in etwa 80 % aller Fälle in der Nekrobiose nachweisbar ist (46). Diese Schleimsubstanzen können sowohl in Form von feinen Fäden, einzelnen isolierten Strähnen und Granula (72) als auch konzentriert in großen homogenen Massen (122) auftreten. In den Nekrobiosezentren selbst liegen sie zwischen den degenerierten Kollagenfasern (7,28,37,65,80,105,110,122). Muzin ist histochemisch -beispielsweise mit Mayer's Muzikarmin (80)- erfaßbar, stellt sich aber auch im Elektronenmikroskop dar (121).

Bestandteile dieser Schleimstoffe sind Glykoproteide aus Eiweiß und Mukopolysacchariden. Der Nachweis saurer Mukopolysaccharide gelingt durch die Darstellung der Metachromasie mit Toluidinblau (11,29), die deshalb öfters bei GA beschrieben ist (18,72,111). Aber auch mit der bereits erwähnten Basophilie, der Färbung mit Alcianblau (18,80) und der Autoradiographie lassen sich saure Mukopolysaccharide erkennen (11). Da Uronsäuren wichtige Bestandteile von Mukopolysacchariden sind, ist es auch nicht verwunderlich, daß in GA-Herden Hyaluronsäure angetroffen wurde (46,49) bzw. manche Gewebsbestandteile durch Hyaluronidase abbaubar sind (18,111).

Für das GA typisch ist ebenfalls die positive PAS-Reaktion im Gebiet der Nekrose (46,72,111,122), mit der man Glykoproteine, uronsäurefreie Kohlehydrate (11) und

Glykogen (10) gut erfassen kann. Überhaupt wird Glykogen -auch im Elektronenmikroskop- relativ häufig im Bereich des degenerierten Kollagens vorgefunden (Abb. 6) (10,11,65,121,122), wobei Patienten mit ausgeprägter Nekrose möglicherweise bevorzugt sind (10).

Innerhalb der Nekrobiase sind Fibrin- bzw. Fibrinogenablagerungen gewöhnlich vorhanden (20,116,117,121).

Untersuchungen des Lipidgehaltes der Nekrobiase erbrachten bei verschiedenen Autoren unterschiedliche Ergebnisse: SCHNEIDER und STEIGLEDER fanden keine Fettablagerungen (103), EICHMANN nur sehr selten (28) und auch bei MONTGOMERY waren Lipidfärbungen fast immer negativ (80). Im Gegensatz dazu sahen LEVER und SCHAUMBURG-LEVER nicht selten Lipide im Nekrosebezirk (72), was von anderen Autoren auch bestätigt wird (10,11,18,121,122).

Auch bei der Aktivitätsmessung der alkalischen Phosphomonoesterase waren die Befunde nicht eindeutig: einmal konnte keine Aktivität oder nur eine streng endothelial gebundene registriert werden, andererseits wurde sie an den Bindegewebsfasern in der Umgebung der Degenerationsherde nachgewiesen (10). Das degenerierte Gewebe selbst ist enzymfrei (10). Auf Hämosiderinablagerungen trifft man nur sehr selten (122).

Obwohl die Histochemie wertvolle Informationen hinsichtlich des biochemischen Substrates morphologischer Gegebenheiten liefert, so darf man ihre Aussagekraft

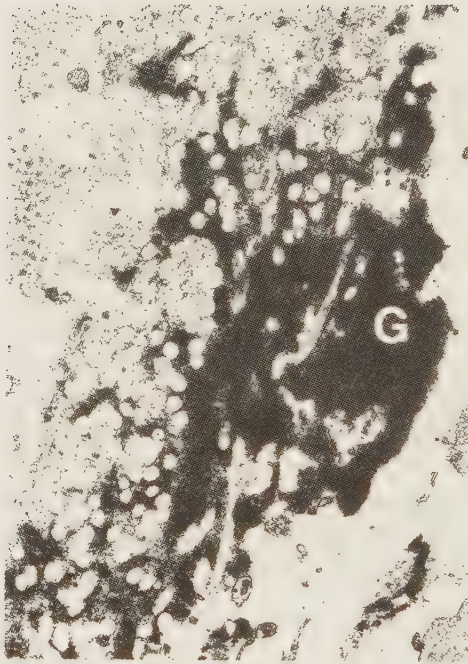


Abb. 6: Granuloma anulare, Elektronenmikroskopie.

Anschnitt der Bindegewebsnekrobiose: im Bereich der Nekrose und zwischen dem degenerierenden Kollagen finden sich Glykogenablagerungen (G). Teilweiser Verlust der Anfärbbarkeit der Kollagenfibrillen. Ca. 23.000 : 1.

bei diesem speziellen Krankheitsbild aber nicht überschätzen: beim GA sind nämlich die histochemischen Befunde eher unspezifisch und können mit nur geringen Abweichungen auch bei anderen nekrobiotischen Prozessen angetroffen werden (18). Beispielsweise zeigen viele Kollagenkrankheiten eine Zunahme und Anhäufung PAS-positiver Substanzen, die gleichzeitig metachromatisch reagieren (29). Außerdem müssen die histochemischen Erkenntnisse mit dem klinischen Bild nicht unbedingt etwas zu tun haben (32).

3. Zellinfiltrat

a. Größe und Lokalisation

Für eine GA-Effloreszenz typisch ist das die Nekrobiose umgebende Zellinfiltrat (Abb. 7), das in Form einer granulomatösen (40) Entzündung in Erscheinung tritt. Diese entzündliche (97) Zellansammlung kann so groß werden, daß sie als "Zellwucherung" (42), ja sogar als "Gewebsneubildung" (2) beschrieben wurde. Bestehen die GA-Läsionen erst kurze Zeit, sind die retikulo-histiozytären Elemente dagegen nur spärlich (92).

Da die Zellen das nekrobiotische Zentrum umgeben, gelegentlich auch hineinpenetrieren, sieht man sie meist in Höhe des Subpapillarplexus der Blutgefäße (40) bzw. -etwas tiefer- im mittleren Teil der Dermis (2,40). Allerdings ist nicht nur das perinekrotische bzw. nekrotische Gewebe zellig durchwandert, sondern in ähnlicher Weise können die Blutgefäße (2,7,28,46,83,90,121)



Abb. 7: Granuloma anulare, Histologie.

Ausschnitt aus dem Entzündungswall (Z) mit palisaden-
artig angeordneten Histiozyten, Lymphozyten und einer
Riesenzelle (Pfeil). N: Anschnitt des Nekroseherdes mit
Kerntrümmern. E: Angeschnittene Epidermis. HE. 25 : 1.

und gelegentlich auch die Schweißdrüsen (42) betroffen sein.

b. Histiozyten

Meist handelt es sich hierbei um wallartig angeordnete Histiozyten, die die Nekrobiose -zusammen mit den anderen Infiltratzellen- palisadenförmig umgeben (7,28,40, 42,46,72,94,97,121) und oft einreihig ausgerichtet sind ("like Indians in a file") (72).

Im Elektronenmikroskop weisen sie deutliche Zeichen zytoplasmatischer Aktivität auf mit gut entwickelten bzw. dilatierten (18) Mitochondrien, Golgi-Apparat und Lysosomen (121). Zusammen mit anderen Enzymen enthalten sie Kollagenase (18), die aber durch Freisetzung lysosomaler Enzyme auch im Extrazellulärraum identifiziert wurde (121). An der Zelloberfläche erkennt man manchmal geöffnete Lysosomenbläschen (121) sowie eine Ausschleusung lysosomaler Granula in das Interstitium (18). Die gewundene Zellmembran der Histiozyten formt Mikrovilli aus, manchmal sogar pseudopodienähnliche Ausläufer (121).

In einem anderen Zustand jedoch befinden sich die Histiozyten dann, wenn sie sich nicht mehr im Zellwall, sondern inmitten des Nekrosezentrums befinden: hier sind sie vollständig zerplatzt und ihre Relikte aus dem Zytoplasma zwischen abnormen Kollagenfibrillen verstreut (18). Je näher nämlich die Zellen des Palisadenwalles dem nekrobiotischen Kollagen sind, desto eher

können sie degenerativen Veränderungen oder der Lyse unterworfen sein (18).

Manchmal lagern sich diese Makrophagen so zusammen, daß sie wie Epitheloidzellen aussehen. Diese sind aber nichts anderes als transformierte Histiozyten mit einem größeren Zelleib und -kern sowie mehr Zytoplasma (35). Somit ist es wahrscheinlich, daß diejenigen Autoren, die Epitheloidzellen fanden (28,40,42,65), den Zellen, die zur Phagozytose befähigt sind, nur einen anderen Namen gaben.

Die elektronenmikroskopische Betrachtung läßt Histiozyten erkennen, die innerhalb des Granuloms dazu neigen, dichte Ansammlungen mit ausgeprägten Interdigitationen mit den Nachbarzellen zu bilden (Abb. 8); diese leicht veränderten Histiozyten sind dann das elektronenmikroskopische Korrelat zu den Epitheloidzellen (121). Es ist auch möglich, daß aus Fibroblasten Epitheloidzellen entstehen (35). Die Umwandlungsfähigkeit der Histiozyten sowie die Tatsache, daß sie sich epithelartig um die Nekrose legen können, sind die Gründe, weshalb öfters das Erscheinungsbild eines tuberkuloiden (110) Granuloms vorgetäuscht wird (46,72).

Als weitere Derivate der Histiozyten können Riesenzellen, d.h. große Zellen mit zahlreichen Kernen, gebildet werden (35). Diese Zellart -genauer gesagt handelt es sich um Fremdkörperriesenzellen (28,42)- findet man bei 52 % aller GA-Fälle (46). Sie treten aber nur sehr vereinzelt auf (7,28,42,65,72) und liegen häufig peripher

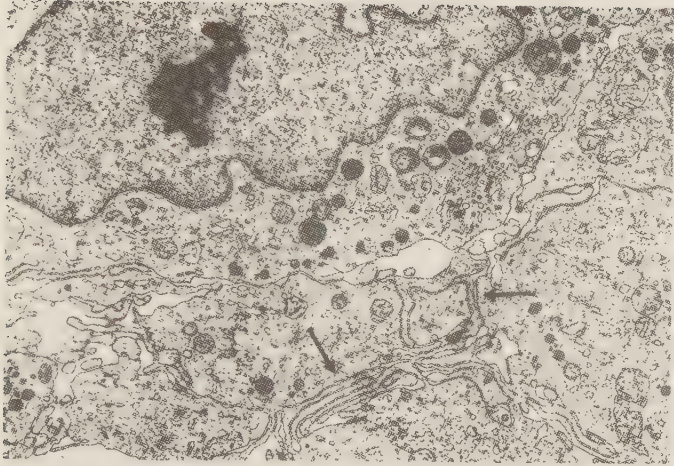


Abb. 8: Granuloma anulare, Elektronenmikroskopie.

Interdigitierende Zellmembran (Pfeile) von Epitheloidzellen. Ca. 11.000 : 1.

des zelligen Infiltratmantels (42). Diese mehrkernigen Riesenzellen verfügen -wie im Elektronenmikroskop ersichtlich war- über reichlich zytoplasmatische Organellen - besonders Mitochondrien und Lysosomen, die möglicherweise auch die elastischen Fasern vereinnahmt haben (121).

c. Fibroblasten

Der Begriff der "Retikulumzellen", wie die Zellen peripher der Nekrose von GOTTRON genannt werden (42), erscheint heute unscharf: denn im modernen pathologischen Sinn versteht man darunter mononukleäre Phagozyten, die in Milz, Lymphknoten und Knochenmark vorkommen (35). Beim GA waren damit aber chromatinarme Zellen gemeint, die Retikulinfasern bilden (42). Allgemein bindegewebsbildende Zellen jedoch -Fibroblasten und Fibrozyten- kommen in fast jedem Infiltratkranz vor (2,42,46,65,72, 87,110). Man kann sie -zusammen mit den Histiozyten- in den Räumen zwischen teils degenerierten und teils normalen Kollagenbündeln in der Nähe der Nekrose antreffen (72,121); aktive Fibroblasten sieht man jedoch -besonders in einem späten Stadium- in der Peripherie der Läsionen (121).

Dabei fällt im Elektronenmikroskop auf, daß ihr Zytoplasma ein gut entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum mit erweiterten Zisternen beinhaltet, die feines granuläres Material enthalten (Abb. 9) (121). Zu beachten ist aber, daß nicht nur die Erscheinungsform, sondern auch die Anzahl der Fibroblasten in Abhängigkeit vom



Abb. 9: Granuloma anulare, Elektronenmikroskopie.

Teilansicht eines aktiven Fibroblasten mit rauhem endoplasmatischem Retikulum (E). In der Umgebung finden sich neugebildete Kollagenfaserbündel unterschiedlichen Durchmessers. Ca. 36.000 : 1.

Alter der Läsion variieren kann (121).

d. Lymphozyten

Wohl als Zeichen einer chronischen Entzündung (35) oder einer Hypersensitivitätsreaktion (121) sind die sehr häufig beschriebenen und in recht großer Anzahl vorkommenden Lymphozyten (2,28,42,65,90,97,110,121) zu interpretieren. Meistens weisen sie eine im Elektronenmikroskop erkennbare erhöhte Kern- und Plasmaaktivität auf und stehen oft in nächster Beziehung zu den Histiozyten (121).

e. Weitere Zellen

Manchmal findet man Plasmazellen (2,28,42,87,121). Auch werden mitunter einige wenige Mastzellen -besonders in den peripheren Herdabschnitten (2) und in Entzündungsgebieten (18)- beschrieben (2,18,87,121). Neutrophile nahe der Bindegewebsnekrose (20,121) und Eosinophile (28) werden nur gelegentlich erwähnt.

4. Gefäße

a. Morphologische Veränderungen

Die Kapillarendothelien können leicht proliferieren, bei erweitertem Lumen (42) etwas anschwellen (2,18,20,40,42,46,122) oder sklerotisch verändert sein (83). Mit Hilfe des Elektronenmikroskops erkennt man, daß die Endothelzellen selbst leicht verdickt sind und man findet

eine erhöhte Aktivität der zytoplasmatischen Organellen vor, manchmal mit einem herdförmigen, intrazellulären Ödem (121). Trotz Schwellung des Endothels können keine Zwischenräume zwischen den Endothelzellen festgestellt werden (121). Die meist gut erhaltene Basallamina ist oft mehrschichtig angelegt (18,121). DAHL et al. trafen sogar sehr häufig auf Nekrosen der Gefäßwände (20). Das Gefäßlumen, das gelegentlich mit Lymphozyten und Monozyten angefüllt ist, kann manchmal auch verschlossen sein (20,121,122).

Bei Immunfluoreszenzuntersuchungen konnten keine Immunglobulin-Ablagerungen in den Gefäßwänden festgestellt werden (121). UMBERT und WINKELMANN fanden sie nur in 1 von 10 Fällen (117), DAHL et al. hingegen des öfteren (20). Auch fibrinoide Gefäßveränderungen sahen DAHL et al. öfters, nämlich bei über 2/3 ihrer Fälle (20), REED und CLARK, JR. dagegen nur selten (94). Wegen der Ablagerung PAS-positiven Materials kann man grobe und hyalinisierte Kapillarwände (53,97) bzw. hyalinähnlich verdickte Wände (122) beobachten. Wie bei der diabetischen Angiopathie läßt sich auch hier manchmal diastase-resistentes Material nachweisen (59,97). Diabetische Veränderungen dieser Art sind aber bei der generalisierten Form des GA viel öfter zu sehen als beim typischen GA (53). Insgesamt sind bei den atypischen Varianten Gefäßveränderungen in der Umgebung der Nekrobiose häufiger und deutlicher (83).

Gelegentlich erhöht sich die Anzahl der Kapillaren (2, 46), vor allem im mittleren und unteren Korium (18) so-

wie in der Umgebung des Herdes selbst (105). Trotz dieser Gefäßproliferation überwiegen die Zeichen der zellulären Reaktion (122): gewöhnlich sind nämlich die Gefäße von vielen Histiozyten und Lymphozyten umgeben (121).

b. Zum Problem der Vaskulitis

DAHL et al. sehen aufgrund der von ihnen sehr häufig beobachteten Gefäßwandnekrosen und -verdickungen, der fibrinoiden Veränderungen und der Lumenverschlüsse zusammen mit dem Austritt roter Blutkörperchen in das perivaskuläre Gewebe schon Merkmale der Vaskulitis erfüllt (20). Insgesamt jedoch interpretieren die meisten Autoren die vorliegenden Befunde nicht als auffallend pathologisch (7,28,83,121), da auch innerhalb des Zellinfiltrates die Gefäße meistens nur geringe Entzündungszeichen zeigen und keinen Hinweis auf eine schwere Schädigung wie bei Vaskulitiden bieten (18,116,117,121).

E. VARIANTEN

Neben der typischen Form des GA, dessen Nekrobirose meist nicht komplett ist und das durch bestimmte klinische und makroskopische Kriterien charakterisiert ist, treten nicht so selten atypische Formen auf, die oft ein völlig anderes klinisches Bild aufweisen können und deren Diagnose dann nur histologisch zu sichern ist.

Da aber auch bei typischen Formen anuläre Effloreszenzen nicht unbedingt die Regel sind, schlug BRAUN vor, vom "polymorphen Typ eines GA" zu sprechen, welches dann im einzelnen der "tuberösen, nodulösen, erythematösen oder lichenoiden" Art zuzuordnen wäre (9). In der modernen Literatur werden die typischen GA-Läsionen im allgemeinen von den atypischen unterschieden und die ungewöhnlichen Varianten entweder nach dem Sitz des Bindegewebsschadens in der Haut oder nach dem Grad der Ausbreitung der Affektion eingeteilt.

Das folgende Schema soll dazu beitragen, die Klassifizierung etwas übersichtlicher zu gestalten:

- | | | |
|---|-------|------------------------------|
| - subkutan | | lokalisiert |
| - perforierend | | lokalisiert
generalisiert |
| - atypisch-kutan | | generalisiert |
| - unklassifizierte Formen | | |
| - Granuloma (anulare) multiforme (Leiker) | | |
| - Granuloma (anulare) actinicum | | |

1. Das subkutane Granuloma anulare

Den untypischerweise im Unterhautgewebe oder an der Grenze zwischen Subkutis und Dermis (18) lokalisierten GA-Herd findet man -oft zusammen mit typischen kutan gelegenen Läsionen- sehr häufig bei Kindern (18,95, 100). Oft treten die Effloreszenzen schubweise auf und können eher länger als die üblichen GA-Affektionen bestehenbleiben (95).

Die teigigen bis harten (100), knotig-derben Herde können bis Kirschgröße anwachsen und ordnen sich nur sehr selten ringförmig oder symmetrisch an (95). Bevorzugt knochennah (100) liegen die Effloreszenzen an der Kopfhaut (18,100) bzw. am behaarten Kopf (95), am Gesäß (18,100), an den Handflächen (18,100) und Beinen (18, 100) bzw. an den gelenknahen Streckseiten der Extremitäten (95), eventuell auch in der Ellenbogen- und Knie-
scheibengegend (100).

Veränderungen an der Epidermis werden bei dieser Form gewöhnlich nicht beobachtet (18,42). Die Einzelherde selbst sind oft größer als kutan gelegene (42,95) und bestehen aus nekrobiotisch verändertem oder schon völlig nekrotisiertem Gewebe (95), das -häufiger als bei der typischen Form- Zeichen der fibrinoiden Nekrose zeigt (18). In der Subkutis breitet sich die Nekrobiose im Bereich der Bindegewebssepten aus; das Septuminfiltrat vermag dabei einzelne Fettläppchen zu verdrängen oder sie zu umschließen und sie somit zugrunde gehen zu lassen (42).

Der die Nekrobiose umsäumende dicke (18) granulomatöse Wall (90) erscheint betont proliferativ (95) und ist von ihr meist scharf abgegrenzt, in älteren Herden auch unvollständig (95). In ihm erkennt man ein chronisch entzündliches Infiltrat (72) mit palisadenförmig angeordneten Histiozyten (72,95) und -im Gegensatz zum üblichen GA- viele intakte, aber auch degenerierte Eosinophile (18,90). Lymphozyten kommen nicht sehr oft vor, wohingegen man Fremdkörperriesenzellen häufig sieht (18).

Die Gefäße zeigen ziemlich oft Proliferation und Zeichen der Vaskulitis und weisen eine bemerkenswert enge Beziehung zum Nekrosezentrum auf (42,95). Die Lage der Nekrobiose in bezug auf die großen Blutgefäße sei sogar -nach RUBIN und LYNCH- der Hauptunterschied zwischen kutanem und subkutanem GA (100). In den nekrotischen Gebieten der subdermalen Läsionen fanden sich auch Überreste großer Blutgefäße (100).

Im Gegensatz zur oft homogenen blauen Anfärbarkeit kutan gelegener Veränderungen lassen sich die subkutanen Varianten stark azidophil anfärben (72). Das Auftreten saurer Mukopolysaccharide ist möglich, aber vom Alter und der Etage abhängig (95). Fettablagerungen sind nicht zu sehen (95).

Differentialdiagnostisch muß besonders der Rheumaknoten in Erwägung gezogen werden (14,18,40,95), der sich allenfalls durch eine größere Nekrose (72), die Anwesenheit von mehr Riesenzellen (95) oder eine geringere

Gefäßproliferation (18) vom subkutanen GA unterscheidet. Da diese Kriterien selbstverständlich nicht ausreichend sind, um eine genaue Diagnose zu stellen, gelingt eine sichere Differenzierung dieser beiden Krankheitsbilder häufig nicht (40,72,95). Man fahndet dann nach rheumatischen Beschwerden (72) bzw. nach einer Arthritis (14): fällt das Ergebnis zusammen mit dem Waaler-Rose-Test (14) negativ aus, so deutet man die Effloreszenz als subkutane Variante des GA; sind die Ergebnisse positiv, ist es ein Rheumaknoten (14,72).

Weil bei sonst gesunden Kindern nur selten rheumatische Beschwerden folgen, haben solche tiefliegenden Herde bei Jugendlichen eine gute Prognose (74). Bei Erwachsenen dagegen sind subkutan gelegene, isolierte Knoten wahrscheinlich das erste Zeichen einer rheumatischen Arthritis (74).

2. Das perforierende Granuloma anulare

Die zierstecknadelkopfgroßen Papeln (68) des GA perforans sind gekennzeichnet durch eine hochliegende Nekrobiose (90), die in ihrer Ausbreitung die Epidermis mit einbeziehen bzw. sie durchdringen kann (90). Die hyperkeratotischen (68) oder genabelten (68,72) Läsionen können generalisiert am ganzen Körper (72,90), aber auch lokalisiert (72) auftreten. Daneben wird auch von Mischformen berichtet, in denen das typische GA und seine perforierende Variante einander abwechseln (68). Ob allein die oberflächliche Lage der Nekrose die Perforation determiniert, ist allerdings unklar (86).

a. Generalisierte Form

Bei der generalisierten Form befallen die Papeln hauptsächlich die Extremitäten und hier besonders deren Extensoroberflächen (25,60), den Nacken (60), das Gesicht (60) und den Rumpf (25), wobei sonnenexponierte Areale bevorzugt betroffen sind (60). Hand- und Fußflächen sowie das Gebiet im Bereich des Badeanzuges sind nicht erkrankt (25).

Der Verlauf der Erkrankung wird unterschiedlich beschrieben: DELANEY et al. berichten über einen Fall von disseminiertem perforierendem GA bei einem 60-jährigen Diabetiker, bei dem sich die anfangs bestehenden roten Papeln vergrößern und mit der Zeit ein gelbliches Zentrum entwickeln; auf Druck, aber auch spontan, sonderten sie eine klare, zähe Flüssigkeit ab, die unter Krustenbildung eintrocknete (22). Nach Ablösung der Kruste heilt die Läsion unter Hinterlassung einer hyperpigmentierten Narbe ab (22). DUNCAN et al. sahen bei 2 Kleinkindern mit generalisiertem perforierendem GA zu Beginn fleischfarbene Papeln von 2 - 3 mm Durchmesser, die sich leicht entzündeten und dann Zeichen der Perforation (Nabelung) mit Eindellung und einer zentralen Kruste zeigten; nach der Regression blieb eine weiße, punktförmige Narbe (25). Depigmentierte Flecken und Vernarbungen fand man auch zwischen den einzelnen Effloreszenzen (25). Der während der Entwicklungsphase zu beobachtende erythematöse Hof verschwand während der Rückbildung (25).

Ein saisonaler Einfluß auf das Auftreten der generalisiert-perforierenden Variante des GA scheint gegeben: vermehrt werden Läsionen im Sommer angetroffen, wohingegen sie sich im Winter zurückbilden (18,25,60). Etwa die Hälfte der Effloreszenzen kann sich ohne Behandlung zurückbilden (60). Kinder scheinen eher als Erwachsene daran zu erkranken (60). Außer einer möglichen Eosinophilie von 7 - 9 % sind die Laborwerte normal (25,60). Bei 3 Kindern mit generalisiertem GA perforans fand man -auch in deren Familien- keinen Diabetes mellitus (25, 60), ein 60-jähriger Mann mit der gleichen Variante war dagegen schon an Diabetes erkrankt (22). Bei einem 3-jährigen Jungen juckten die Läsionen (25).

Differentialdiagnostisch muß die sogenannte reaktive perforierende Kollagenose in Betracht gezogen werden, die sich aber durch ein positives Köbner-Phänomen, ihre kürzere Dauer (18,60), eine deutliche Parakeratose (68) sowie durch vertikal angeordnete Kollagenbündel in den nach oben ausgeschleusten Massen (25) von dieser GA-Variante unterscheiden läßt. Die genabelten Läsionen können auch dem Molluscum contagiosum (25,68) oder dem papulonekrotischen Tuberkulid (18) ähneln.

b. Lokalisierte Form

Sind die perforierenden GA-Effloreszenzen eher lokalisiert, so sieht man sie vor allem an den Händen und Fingern (68,86,90), aber auch an den gesamten Extremitäten (25,86). Die kleinknotigen und symptomlosen Läsionen bestehen aus leicht erhabenen, hautfarbenen Papeln,

die häufig zentral genabelt sind, einige können von einer Schuppe oder Kruste bedeckt sein (86). Wie schon beim generalisierten Bild des GA perforans ist die Fähigkeit zur Ulzeration auch für das lokalisiert-perforierende GA klinisch bedeutsam (7); durch die Epidermis hindurch kann dann abnormes nekrobiotisches Material bzw. eine eiweißartige Flüssigkeit abgesondert werden (7,86). Im Gegensatz zum typischen GA hinterläßt es bei der Abheilung eine weiße, punktförmige Narbe (25).

Da die Läsionen oft sehr klein sind und auch nicht alle Effloreszenzen perforieren, sind mehrere Probeexzisionen sowie eine sorgfältige histologische Untersuchung notwendig, um die Diagnose "perforierendes GA" zu stellen (25,60). In Abhängigkeit vom Typ der biopsierten Läsion kann dann das histologische Bild dem typischen GA oder den spezifischen Veränderungen dieser Variante gleichen (18). Wie beim subkutanen GA erkennt man Herde kompletter Kollagendegeneration (72) bzw. kleine Nekrobiose-Gebiete (86), die palisadenförmig von Histiozyten umgeben sind (72,86); allerdings liegen hier die Veränderungen sehr oberflächlich, nämlich im Stratum papillare und im oberen Teil des Stratum reticulare der Dermis (86). Man sieht zwar auch tiefe Nekrobiosen, dann aber -wie beim typischen GA- ohne Verbindung zur Hautoberfläche (86). Charakteristischerweise perforiert hier aber ein Teil des untergegangenen Bindegewebes sowie Zellschutt und muzinöses Material (86) durch die Epidermis und wird oft durch sogenannte "transepitheliale Elimination" freigesetzt

(25,68,72,86).

CALNAN (1954) und CIVATTE (1952) haben bereits über eine transepitheliale Elimination bei GA berichtet; CIVATTE nannte diese Variante damals "tuberkulo-ulzeröses GA" (86), was wegen der Ähnlichkeit mit dem papulonekrotischen Tuberkulid (90) verständlich scheint. MEHREGAN definiert diese Erscheinung als einen Transport von Fremdmaterial durch die Epidermis hindurch an die Oberfläche mit nur geringen oder keinen Epithelschäden (86). Die Entstehung dieses Phänomens stellt er sich folgendermaßen vor: die von außen in die Haut eingebrachte oder von ihr selbst durch abnorme Stoffwechselprozesse produzierte Fremdschubstanz kann entweder transepithelial eliminiert werden oder, wenn sie einigermaßen inert ist, in der Kutis verbleiben und von den regionalen Lymphknoten entfernt werden (86). Bei genügender Irritation kann nun eine entzündliche Antwort folgen, die ihrerseits eine epidermale Nekrose hervorruft, welche es dem Fremdmaterial ermöglicht, an die Oberfläche zu gelangen (86). Nicht nur beim perforierenden GA, sondern auch bei anderen Erkrankungen beobachtet man eine transepitheliale Elimination: beim osteome perforant verruciforme post-traumatique, in der reaktiven perforierenden Kollagenose, der elastosis perforans serpiginosa, der perforierenden Follikulitis und beim Lichen ruber planus (86).

Zusammen mit den schon erwähnten Histiozyten besteht das Zellinfiltrat mehr aus Lymphozyten und mehrkernigen Riesenzellen als beim üblichen GA; überhaupt scheint

die entzündliche Antwort bei der perforierenden Variante insgesamt stärker auszufallen (18). An der Epidermis fällt eine Parakeratose und Exozytose auf (18). Der zentrale Pfropf der genabelten Papeln besteht aus parakeratotischen Resten und sich herausstülpendem nekrobiotischem Kollagen (18).

Die lokalisierte Form des perforierenden GA unterscheidet sich histologisch nicht von der generalisierten. In unmittelbarer Umgebung der transepithelialen Eliminationssäule kann die Epidermis aber atrophisch sein; in einem größeren Umkreis ist sie leicht akanthotisch und hyperkeratotisch (25). Färbungen des elastischen Gewebes ergaben keine abnormen Befunde, und Immunfluoreszenzuntersuchungen fielen ebenfalls negativ aus (25). Fremdkörper oder Haare kann man nicht beobachten, auch ist keine der Läsionen mit Follikeln assoziiert (25).

3. Das disseminierte und das generalisierte Granuloma anulare

Neben dem typischen, lokalisiert-begrenzten GA sieht man auch eine multiple Ausbreitung der GA-Effloreszenzen. Je nach Anzahl der Herde spricht man dann von der disseminierten oder generalisierten Variante des GA.

Obwohl GRAHAM LITTLE 1908 noch der Auffassung war, daß sich das GA niemals generell ausbreitet (43), so schätzt man heute, daß bis zu 18,5 % aller Fälle von GA generalisiert sind (38). HAIM et al. sahen sogar bei einem Viertel ihrer GA-Patienten eine generalisierte

Ausbreitung (51), an der Mayo-Klinik jedoch wurde "nur" bei 26 von 167 Patienten mit GA (= 15,5 %) das GA generalisatum diagnostiziert (23).

Betroffen können davon Kleinkinder von 1,5 (109), aber auch Greise von über 80 Jahren (23,109) sein. Im Mittel waren die Patienten 45 (109) bis 53 (51) Jahre alt. Im Gegensatz zum typischen GA ergab sich ein Gipfel jenseits der 4. bzw. 5. Dekade (23,52,55). DICKEN et al. fanden nur 4 unter 26 Patienten (= 15,4 %), die jünger als 10 waren; im Alter zwischen 10 und 30 war niemand erkrankt (23).

Wie beim normalen GA läßt die Geschlechtsverteilung eine -vielleicht sogar etwas deutlichere- Bevorzugung des Befalls an Frauen erkennen: auf 1 kranken Mann treffen zwischen 2,25 und 5,5 Patientinnen (23,51,52, 109).

GRAN berichtet von einem 48-jährigen Mann, bei dem Herde im Nacken zeitweilig stark juckten und brannten (45) und auch bei DICKEN et al. gaben 5 von 26 Patienten Juckreiz oder lokale Empfindlichkeit an (23). Üblicherweise jedoch verläuft die Krankheit symptomlos (23), ist das Allgemeinbefinden unbeeinträchtigt und sind die Laborwerte normal (64).

Inwieweit begleitende Krankheiten einen Zusammenhang mit dem generalisierten GA haben, ist nicht eindeutig geklärt: erhöhte Glukosespiegel bzw. manifesten Diabetes mellitus sahen REINHARD et al. sowie KORTING und

DENK gehäuft (68,95), dagegen konnten DICKEN et al. von 26 Patienten nur bei 4 Patienten selbst und bei Familienangehörigen von weiteren 2 Patienten eine diabetische Stoffwechsellage erkennen (23) (vgl. Kap. HYPOTHESEN ZUR ÄTIOLOGIE). Ob die Adipositas -wie REINHARD et al. meinen (95)- obligat ist, darf wenigstens in diesem Ausmaß mangels weiterer Hinweise angezweifelt werden. 2 von 26 Patienten hatten Atopiker in ihrer Familie (23) und bei 2 weiteren Patientinnen stellte man zirkulierende anti-thyreoidale Antikörper fest (48). LEINBROCK berichtet über einen Fall eines disseminiert auftretenden GA giganteum bei gleichzeitig bestehender Spondylose, Osteochondrose und Bandscheibenveränderungen im Hals- und Lendenwirbelsäulenbereich; interessanterweise waren die Hautveränderungen in den zugehörigen Dermatomen lokalisiert (70). Die Kombination von generalisiertem GA mit Hochdruck, Prostatahypertrophie, Epidermophytosen, Iritis, Brusttumoren sowie Begleitkrankheiten von der Lunge her erscheinen eher als zufällig (23,109). Regressionen beobachtete man während einer Schwangerschaft und nach Masern (109).

Trotz möglicher schneller Abheilung (7) muß man eher mit einem längeren Krankheitsverlauf rechnen: zwischen 1 Monat und 15 - 20 Jahren (23,109). In dieser Zeit kann die Krankheit schubweise und auch eruptiv verlaufen (95), wobei -nach Abheilung- eine Tendenz zu Rezidiven erkennbar ist (109).

Die am häufigsten befallenen Gebiete sind die Extremitäten -hier besonders Handgelenke, Vorderarme und Ober-

schenkel (109)- der Rumpf und der Hals (23). Das Gesicht ist nur selten betroffen (45,64); Kopf und Nacken auch nur bei etwa 20 % (23), woraus geschlossen wurde, daß sonnenexponierte Gebiete keine Prädilektionsstellen seien. Andere Autoren aber -wie HAIM et al. und STANKLER et al.- halten eine bevorzugte Manifestation an sonnenexponierten Stellen sehr wohl für möglich (52, 109). Ausgespart sind aber in jedem Fall Kopfhaut, Handflächen, Fußsohlen und Schleimhäute (23,109).

Typischerweise sind bei dieser GA-Variante einige Dutzend bis Hunderte von Herden über das gesamte Integument ausgebreitet (23,68,72), die jedoch ein vielgestaltiges Bild bieten können (95,109). Man unterscheidet dabei zwischen den papulösen, den papulös-nodulösen, den plattenartigen, den makulösen und den erythematösen Formen (64). Charakteristisch für die papulöse Art sind bläulich-rote oder hautfarbene, helle Effloreszenzen, die bis Bohnengröße anwachsen und sich zu anulären Herden zusammenschließen können (23,109). Die papulöse und nodulöse Form ist manchmal mit einem bräunlich-gelben Farbton versehen (23,95) und gruppiert sich nicht ringförmig, sondern steht isoliert (23). Insgesamt lassen sich bei der disseminiert-generalisierten Variante seltener anulär angeordnete Herde finden; viel häufiger sind diskrete, halbmondförmig angeordnete (109) oder zusammenfließende Knötchen (68,72, 95), aus denen ein netzförmiges Muster entstehen kann (109). Oft erkennt man eine symmetrische Verteilung der Eruptionen (109).

Bei der histologischen Untersuchung, die zur Sicherung der Diagnose unbedingt nötig ist, sieht man typische GA-Effloreszenzen, die allerdings oft deutliche Veränderungen an den Gefäßen vorweisen können (23). Bei einer Untersuchung von HAIM et al. ließen sich sogar bei allen untersuchten Biopsien diabetoide Mikroangiopathien erkennen (53). Eine weitere Untersuchung von HAIM et al. ergab, daß sich in den Kapillarwänden amorphes, eosinophiles, PAS-positives Material ablagert, was zu einer groben und hyalinisierten Basalmembran führt (51). Gegen diesen Befund spricht eine elektronenmikroskopische Untersuchung des Exzisionsmaterials von 2 Patienten, die nicht die für Diabetes mellitus typische Verdickung der Basalmembran der Hautgefäße (114) ergab (85). Die Duplikaturen des Basalmembranmaterials weisen auf perivaskuläre entzündliche Prozesse hin (85), die sich auch in einem betont mononukleären Infiltrat um die Gefäße herum manifestieren (95).

Die Kollagenveränderungen, die im subepidermalen Raum bzw. im oberen Korium liegen (95), sind je nach Bestandsdauer unterschiedlich stark ausgeprägt: sie reichen von der reinen Faseraufsplitterung über die "Pränekrobiose" bis hin zur kompletten Koagulationsnekrose (95,109). Das dem Bindegewebsschaden benachbarte granulomatöse Infiltrat (109) besteht aus einem nicht immer voll ausgeprägtem Wall von Histiozyten bzw. Epitheloidzellen, einigen Lymphozyten, gelegentlich mit Riesenzellen vermischt (109). Fett konnte nicht nachgewiesen werden (95) und die Epidermis ist normal gestaltet (109). In einigen wenigen Fällen sieht man ungewöhn-

licherweise eine chronische Entzündungsreaktion um die musculi arrectores pilorum (23).

Zum typischen GA ergeben sich die Unterschiede vor allen Dingen daraus, daß bei der atypischen generalisierten Variante mehr Effloreszenzen in nicht unbedingt anulärer Anordnung bei einer anderen Altersgruppe anzutreffen sind (23). Trotz der vielen gemeinsamen klinischen und histologischen Charakteristika mit dem lokalisierten GA (23) sind aber dennoch beträchtliche Unterschiede bei Biopsien möglich, und zwar sowohl am gleichen Patienten an verschiedenen Orten als auch am gleichen bzw. anderen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten (109). Zu bedenken ist ferner, daß besonders die generalisierte papulöse Sarkoidose (18,23,109) und Tuberkulose, aber auch der Lichen ruber planus und der Lichen myxödematosus dem generalisierten GA ähneln können (18,109). Kutane Papeln gibt es auch beim rheumatischen Fieber, allerdings sind hier die Patienten auch systemisch erkrankt (18).

4. Unklassifizierte Formen

BALDA berichtet von einem Fall, wo ein GA vom kompletten Typ aus scharf begrenzten Erythemen an Hand- und Fingerrücken besteht, die einen teils lividen und einen teils bräunlichen Farbton besitzen (5). Diese sind von einem leicht erhabenen Rand girlandenförmig umgeben, der sich stellenweise aus flachen, spiegelnden Papeln zusammensetzt, die bis Linsengröße angewachsen sein können (5). Das Herdzentrum befindet sich im Haut-

niveau und hat einen fast normalen Haut-Farbton (5).

Eine Mischform eines atypischen GA vom inkompletten Typ wurde auch beobachtet (67). Weder handelte es sich dabei um ein generalisiertes GA noch fand man ein typisches Palisadengranulom (67). Die papulösen Elemente hatten dabei einen stark exsudativen Charakter (67).

Papulöse Varianten sah man auch bei 6 weiteren Fällen: 3 davon waren Kinder im Alter von 3, 6 und 7 Jahren, die nach einem Flohbiß (*Culicoides furans*) diese Läsionen zusammen mit einer Eosinophilie von 6 - 10 % entwickelten (81). Die anderen 3 Patienten waren Männer zwischen 50 und 65 mit subklinischem und klinisch manifestem Diabetes mellitus (98).

Bei einem 60-jährigen Mann wurden unscharf begrenzte GA-Herde an den Oberarmstreckseiten gefunden (56). Diese rötlich-gelben Läsionen heilten -bei langsam fortschreitendem Wachstum in die Peripherie- zentralwärts mit einer Narbe ab (56). Histologisch sah man eine Nekrose (56). Bei der Immunelektrophorese stellte sich heraus, daß die Ig-A-Fraktion anormal war; ein schwach positiver Mantoux- und ein stark positiver Trichophytin-Test fielen ebenfalls auf (56).

Zusammen mit Herden in den Achselhöhlen, Inguinalleisten, an der Bauchwand und submammär fand ZANGEL völlig untypischerweise auch schmerzende GA-Herde an der Mundschleimhaut (123). Bei der histologischen Untersuchung der Hautaffektionen fand sie nekrobiotische Gebiete

inmitten eines radiär angeordneten Granulationsgewebes (123). Die mikroskopische Untersuchung der betreffenden Stelle der Mundschleimhaut ergab Gruppen von Granulationsgewebe aus Lymphozyten, Epitheloid- und Riesenzellen in Schleimhautabschnitten mit Schleimdrüsen, die von mehrschichtigem, nicht verhorntem Plattenepithel bedeckt waren (123). Mit Kortikosteroiden und Streptomycin konnte ein positives Behandlungsergebnis erzielt werden (123).

Eine Riesenform des GA mit besonders großen Effloreszenzen ist auch bekannt (7,70).

Gelegentlich sind auch Fälle beschrieben worden, bei denen andere Erkrankungen histologisch stark einem GA ähnelten: Erwähnenswert ist z.B. ein Befund bei einem 59-jährigen Mann, der das Bild einer Mycosis fungoides im Plaque-Stadium bot; nach zeitweiliger Remission und darauffolgender Ganzkörper-Elektronen- und oberflächlicher Röntgenbestrahlung entwickelte sich 3 Jahre später das Tumor-Stadium der Mycosis fungoides, weshalb dann 2 Jahre lang weiter mit Röntgenbestrahlung und Methotrexat therapiert wurde (34). Danach fand man bei einer Probeexzision eines Tumorknotens eine verblüffend dem GA ähnliche Histologie vor (34).

Eine Fremdkörperreaktion unter dem Bild des GA sahen GRIMMER et al. bei einer 53-jährigen Frau, deren Effloreszenzen sich aber vom normalen GA dadurch unterscheiden, daß in dem geringfügig atrophischen Zentrum noch flach erhabene Infiltrationen zu erkennen waren; im

Zentrum mehrerer Einzelelemente entdeckten sie ein grau-schwarzes, punktförmiges Fremdmaterial, das nach Extraktion wie ein 1,5 cm langer "Splitter" aussah (47). Bei der histologischen Untersuchung fand man im oberen Kutis-Drittel einen stofflich unversehrten Himbeerstachel und ein dazugehöriges Granulom bzw. einen chronisch-produktiven Entzündungsvorgang mit Epitheloid- und Riesenzellen, die -als Hinweis auf schwere Resorbierbarkeit- sehr viele Kerne enthielten (47). Wie die Autoren erwähnen, sind GA-artige Papeln auch bei der Inokulation von Rosen- und Kakteenstacheln bekannt (47).

5. Granuloma (anulare) multiforme (Leiker)

Das GA multiforme ist eine Krankheit, die erst 1964 von LEIKER et al. als eine von der tuberkuloiden Variante der Lepra abweichende Dermatoze erkannt und davon getrennt wurde (7). Neuerdings gibt es auch die Ansicht, diese Dermatoze dem Formenkreis des "aktinischen Granuloms" zuzuordnen (18,84).

Endemisch kommt sie in Ost-Nigeria vor, wo bis zu 2 % einer Dorfbevölkerung davon betroffen sein kann; es sind aber auch Fälle in Kenia und Zaire bekannt geworden (7). Insgesamt scheint die Krankheit vor allem in Zentral- bzw. Westafrika vorzukommen (68); außerhalb Afrikas hat man sie noch nicht diagnostiziert (75).

Frauen über 40 sind davon hauptsächlich betroffen (7, 68), bei Kindern sieht man sie nicht (75). Meistens

erkranken die exponierten Teile der oberen Körperhälfte (7,68) und der Arme; oft stellt man auch eine seitengleiche Lokalisation fest (68). Vor der initialen Papelbildung beginnt die Krankheit mit Juckreiz, der im weiteren Verlauf aber wieder nachläßt (7,68). Inzwischen formen sich die Papeln zu ringförmigen Bogenlinien (7,68) mit einem scharf abgesetzten Rand (7) um; diese können sich aus Knötchen zusammensetzen oder atrophisch bzw. desquamierend sein (68). Die Läsionen heilen -während sie sich peripherwärts ausdehnen- zentralwärts ab und hinterlassen dabei leicht depigmentierte Flecken (7). Die Dauer der Affektion kann sich über Monate und Jahre erstrecken, wobei es sich hauptsächlich um ein kosmetisches und soziales Problem handelt, denn weder ulzerieren die Effloreszenzen noch ist der allgemeine Gesundheitszustand davon berührt (7).

Diese chronische Affektion sieht histologisch dem GA sehr ähnlich (7,68,90), allerdings findet man gewöhnlich mehr Riesenzellen (7,75) bzw. ein stärker ausgeprägtes granulomatöses Infiltrat (90).

Die tuberkuloide Form der Lepra, die -wie das G(A) multiforme- in diesem Gebiet ebenfalls endemisch vorkommt, kann gewisse Abgrenzungsschwierigkeiten bereiten (7); bei ihr ist aber der papulöse Rand nur selten so scharf umrissen, dünn, glatt und erhaben; neben einer anderen Histologie und dem Fehlen von Mikroorganismen beim G(A) multiforme (ausgenommen sind einige Mikrofilarien) entwickeln sich seine figurierten Erytheme langsamer und sind in der Konsistenz fester (7). Die Sarkoidose

täuscht nur selten das Bild eines G(A) multiforme vor, denn bei ihr sind große polyzyklische Läsionen unüblich und ihr Vorkommen ist in Zentralafrika ungewöhnlich (7).

6. Das aktinische Granulom

Das aktinische Granulom ist eine oft ringförmig angeordnete, entzündliche Läsion der Haut, die sich auf dem Boden von abnormem "elastotischem" Bindegewebe durch Sonnen- oder Hitzeeinwirkung entwickeln kann (84). Beginnend mit Papeln oder Knötchen vergrößert es sich nur sehr langsam und kann jahrelang bestehenbleiben (84).

Mikroskopisch sieht man aktinisch geschädigtes, zumeist elastotisches Bindegewebe (Elastose) und ein Zellinfiltrat, das sich hauptsächlich aus Fremdkörper-Riesenzellen und anderen, zur Phagozytose von elastischen Fasern befähigten Zellen zusammensetzt (84).

Da das GA -wie das aktinische Granulom auch- einen produktiven und resorptiven Krankheitsprozeß darstellt und sich ebenfalls öfters an sonnenexponierten Körperregionen manifestiert (vgl. Kap. HYPOTHESEN ZUR ÄTIOLOGIE), weist O'BRIEN auf die mögliche Verwandtschaft dieser beiden Dermatosen hin (84). Andererseits fehlen dem GA die für das aktinische Granulom typischen mikroskopischen Besonderheiten: nämlich die Elastose und die großen Mengen an Riesenzellen (84).

Wie bei allen sogenannten "Varianten" des GA stellt

sich auch hier die Frage, ob man aus der auffälligen histologischen Ähnlichkeit mit dem typischen GA folgern darf, daß es sich dabei tatsächlich um gleiche Krankheiten mit nur unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern handelt; oder ob es nicht doch verschiedene Dermatosen mit ähnlichem histologischem Substrat sind. Allen gemeinsam ist auf jeden Fall die Tatsache, daß man über deren Ätiologie immer noch nichts weiß.

F. HYPOTHESEN ZUR ÄTIOLOGIE

Seit etwa einem halben Jahrhundert ist die Bezeichnung "Granuloma anulare" allgemein üblich und die Nomenklatur somit einheitlich. Andererseits spiegelt jedoch die Tatsache, daß diese Erkrankung in den modernen Lehrbüchern in den unterschiedlichsten Kapiteln abgehandelt wird, immer noch die Unklarheit wider, die über diese Dermatose herrscht: so ordnen BEARE und WILSON JONES im Lehrbuch von ROOK et al. das GA den "Nekrobiosen" zu (7), dagegen KORTING und DENK den "gelenknahen Knoten" (68). KEINING und BRAUN-FALCO sowie PINKUS und MEHREGAN beschreiben die Affektion in den Kapiteln über "granulomatöse Hauterkrankungen" bzw. bei der "granulomatösen Entzündung und Proliferation" (65,90). Am wertfreiesten beurteilt GOLTZ im Lehrbuch von FITZPATRICK et al. das GA und behandelt die Krankheit im Abschnitt über "verschiedenartige Hautkrankheiten" (40). Diese Beispiele belegen wohl am eindrucksvollsten, wie unklar heute immer noch die Ursache dieser Erkrankung ist.

Bevor aber auf die Theorien im einzelnen eingegangen wird, ist festzustellen, daß -trotz verschiedener in Betracht zu ziehender Möglichkeiten- die Ätiologie dennoch völlig im Dunkeln liegt. Zwar weisen die im folgenden genannten Hypothesen einen Weg, beschränken sich aber gleichzeitig auf Indizien, die keinen Anspruch auf gesicherte Schlußfolgerungen haben.

1. Toxisch-infektiöse Ätiologie

Auf die Möglichkeit, daß es sich um eine spezifische chronische Infektion mit unbekanntem Erreger handeln könnte, wies ARNDT schon zu Beginn dieses Jahrhunderts hin (2,66). Und auch heute noch sieht man das GA manchmal als eine besondere Reaktion auf eine Vielzahl von Infektionen oder toxischen Agentien bei prädisponierten Personen an (7).

Dabei wurde -vor allem früher- der Koch'sche Erreger für die Hautveränderungen verantwortlich gemacht (62, 66). Man war nämlich wegen des Auftretens tuberkuloider Strukturen im histologischen Bild der Ansicht, die Tuberkulose beim GA zumindest nicht ausschließen zu können (112). Als ein weiteres Indiz wurde die mitunter erfolgreiche Behandlung mit INH angesehen (65).

Allerdings wird nicht immer das Tuberkelbakterium allein für das ätiologische Agens gehalten. Vielmehr kann der Infekt auch auf eine bestimmte hyperergische Reaktionsbereitschaft des Organismus treffen, der die Krankheit dann erst manifest werden läßt (42,62). Vor allem BRAUN vertrat 1950 den Standpunkt, das GA den Hauttuberkulosen bei "exzessiv gesteigerter Allergielage" zuzuordnen (9). Beweisbar war diese Hypothese zwar nicht, jedoch erschien sie wegen folgender Gegebenheiten wahrscheinlich: "1. es war der Nachweis säurefester Stäbchen in den Krankheitsherden gelungen, 2. wegen des histologischen Substrates und 3. infolge besonderer Vorkommnisse, die die Zugehörigkeit des GA zum Formen-

kreis der Hauttuberkulose andeuten: die Lokalisation der Krankheitsherde, die Entstehung eines GA an der Stelle einer positiven Tuberkulin-Reaktion und die Entstehung eines GA vigantolicum mit dem Nachweis säurefester Mykobakterien unter einer Lupus-Therapie mit Vigantol" (9). Für das seltene Auffinden der Bakterien machte er die gesteigerte Immunitätslage verantwortlich (9).

Es gab auch die Auffassung, daß versteckte tuberkulöse Herde Toxine produzieren, die in die Haut abgestoßen werden und dort als Photosensibilatoren wirken; der klinische Ausdruck dieses Prozesses sei dann das GA (9, 31). Nach Traumen -inklusive dem Tuberkulintest- konnte man ebenfalls die Entstehung eines allerdings disseminierten GA beobachten (7).

Trotz dieser vielen Gründe wird die Tuberkulose-Infektion als Ursache für ein GA angezweifelt, denn es existieren "sehr zahlreiche Fälle von GA bei Kindern, wo der Nachweis einer Tuberkulose sowohl klinisch wie reaktionspathologisch in der Regel völlig versagt" (78) und in denen sich auch kein Hinweis auf Tuberkelbakterien finden läßt (2).

Einige Autoren meinen aber, daß der Tuberkulose-Erreger nicht das einzige Bakterium sei, das ein GA erzeugen kann. Vielmehr könnte die Krankheit durch verschiedene Noxen hervorgerufen werden, auch durch Tuberkulose (30, 42). So wird von einem 31-jährigen Mann berichtet, der -zusammen mit einem GA- an einer chronischen Tonsillitis,

Sinusitis und Zahnherden litt (6). In einem anderen Fall wurde infolge einer rezidivierenden Mandelentzündung eine Tonsillektomie vorgenommen, nach der auch das GA abheilte (31). Sogar Viren werden bei der Diskussion über die Ätiologie in Betracht gezogen (78). Auch die gesteigerte Immunitätslage müsse nicht allein tuberkulose-spezifisch sein, sondern kann genauso Ausdruck einer andersartig bedingten bakteriellen Infektallergie sein (42).

Im Widerspruch zu einer möglichen Infektion steht aber die Tatsache, daß bei Ehegatten nie Fälle von GA beobachtet wurden (108).

2. Medikamentöse Ätiologie

Es existieren auch Hinweise darauf, daß sich das GA bei der Einnahme bestimmter Medikamente manifestiert: beispielsweise wurden -wie schon erwähnt- GA-Effloreszenzen unter einer Lupus-Therapie mit Vigantol (= Vitamin D₃) beobachtet und in diesen Fällen als GA vigantolicum bezeichnet (9). Andererseits hat man das GA selbst mit Vitamin D zwar oft erfolgreich therapiert (62), mußte dabei aber auch manchmal multiple neue Läsionen (40) und eine Generalisierung feststellen (62,119).

Ein Patient mit dauernd rezidivierenden Läsionen am Handrücken wurde mit INH behandelt, wonach sich dann Knötchen an beiden Ohrmuschelrändern bildeten (113). Auch nach der Einnahme von Phenothiazin-Derivaten entwickelten sich bei einem 4-jährigen Jungen GA-Läsionen;

hierbei wurde auch ein hyperergischer Mechanismus diskutiert (27).

3. Immunpathologische Ätiologie

Eine allergische Ätiologie zog vor allem GOUGEROT in Betracht, der der Auffassung war, daß die Allergie gemeinsames Merkmal des klinisch typischen als auch des atypischen GA sei; deshalb sollte man diese Dermatose besser den Allergiden zuordnen und daher die Bezeichnung "Allergiden vom Typ des GA" einführen (70). Auch PEZZAROSSA hält -neben lokalen Gewebsfaktoren- den Status der allgemeinen Hypersensitivität für die Manifestation der Erkrankung für wesentlich (89). Besonders für das atypische GA wird eine allergische Ätiopathogenese für möglich erachtet (83), wobei sich diese Hypersensitivitätsreaktion auf eine Vielzahl von Gründen zurückführen lassen könnte (40). Damit könnte auch die Heilung durch alleinige Probeexzision erklärt werden (65).

Sowohl mechanisch als auch allergisch läßt sich die Tatsache interpretieren, daß in Panama 3 Kinder nach einem Flohstich (*Culicoides furans*) eine papulöse Variante des GA zusammen mit einer Eosinophilie von 6 - 10 % entwickelten (40,81).

Neben diesem Fallbeispiel kann aber auch die Histologie Indizien für ein immunpathologisches Geschehen liefern: zusammen mit den aktiven Histiozyten und den lysosomalen Enzymen im Extrazellulärraum könnten vor allem die

vielen Lymphozyten und die Fibrinablagerungen morphologische Zeichen einer verzögerten Hypersensitivitätsreaktion sein (116,117,121). In diesem Zusammenhang wichtig ist ebenfalls die Tatsache, daß primär gewebsschädigende Noxen -wie z.B. Sonnenlicht, Tuberkulintest, Insektenstiche etc.- zu GA führen können, und zwar durch Freisetzung lysosomaler Fermente mit nachfolgender Histiozyten-Degeneration; auch dies könnte sich im Rahmen einer verzögerten Hypersensitivitätsreaktion ereignen (117,121). Die positive Aktivität des Migrations-Inhibitions-Faktors (MIF = Lymphokine) im Serum von GA-Patienten weist ebenfalls auf einen solchen Mechanismus hin (116).

RAFF und FANTA sehen dagegen keine unwesentliche Abweichung des klinischen Bildes und des zellulären Aufbaus der perivaskulären Infiltrate von GA gegenüber Merkmalen einer Überempfindlichkeit vom Spättyp (92). Gegen eine Allergie sprechen auch der bisher mißlungene Antigennachweis (92) sowie das Fehlen von Immunglobulin-Ablagerungen (92,121), was von DAHL et al. allerdings nicht bestätigt wird (20).

Es wird sogar erwogen, die Affektion der Gruppe der Kollagenosen zuzuordnen (42,62), wobei aber zu bedenken ist, daß das Fibrinoid, das bei Kollagenkrankheiten typischerweise anzutreffen ist, nicht unbedingt einen allergischen Mechanismus beweist, sondern eher als ein Leitsymptom von diffusen Kollagenkrankheiten aufzufassen ist (29). Die in diesem Zusammenhang eintretende fibrinoide Degeneration muß dann auch nicht unbedingt

Merkmal einer anaphylaktisch-hyperergischen Entzündung sein (42). Andererseits sind die Gemeinsamkeiten von experimentell ausgelöster Allergie und Kollagenkrankheiten hinsichtlich der Veränderungen der Grundsubstanz sowie der zellulären Reaktion schon auffällig (29).

Eine Antigen-Antikörper-Wirkung im Sinne von antikollagenen Autoantikörpern wird ebenfalls in Erwägung gezogen (78). Auch die Tatsache, daß bei 2 Patientinnen mit GA anti-thyreoidale Antikörper -als serologische Zeichen einer Thyreoiditis- im Blut zirkulierten, läßt daran denken, daß das GA -trotz des noch nicht gelungenen Nachweises- die Manifestation einer Antigen-Antikörper-Reaktion darstellt (48).

4. Rheumatische Ätiologie

Neben der allergischen bzw. allergisch-infektiösen Ätiologie schließt man in neuerer Zeit auch ein allergisch-rheumatisches Geschehen nicht aus (65) und geht dabei von einem "polyätiologischen Hautreaktionsprodukt auf dem Boden einer hyperergischen Reaktion" (65) aus.

Die Ähnlichkeit mit dem Rheumaknoten -vor allem bei der subkutanen Variante (70)- und die Tatsache, daß zumindest das disseminierte GA gelegentlich mit rheumatischer Arthritis oder Karditis zusammentreffen kann, lassen daran denken, das GA als eine Manifestation einer rheumatischen Krankheit anzusehen (40).

Vor allem EICHMANN befaßte sich mit der Beziehung

zwischen GA und Rheumatismus: danach klagten 84 % der Patienten mit GA über rheumatische Beschwerden, von denen dann 78 % auch objektive pathologische Befunde aufwiesen (28). Da dieser hohe Prozentsatz an rheumatischen Erscheinungen der Verteilung von "Rheuma" in der Bevölkerung entspricht, ergibt sich nicht unbedingt ein ätiologischer Zusammenhang (28). Im Gegensatz zu den Erfahrungen von EICHMANN kann GOTTRON nicht einmal rheumatische Anamnesen feststellen (42). Im übrigen wird das typische juvenile GA nur selten von einer Systemerkrankung begleitet und außerdem weisen sowohl Routine-Labortests als auch EKG-Untersuchungen normale Befunde aus; ein Rheuma-Faktor ist ebenfalls nicht nachweisbar (40).

Zwar sieht auch EICHMANN zusammen mit CHARLES et al. keine Beziehung zum entzündlichen Rheumatismus bzw. zur Arthritis (18,28), jedoch fällt ihm auf, daß bei GA-Patienten die degenerativ-rheumatischen Affektionen früher als bei der "gesunden" Bevölkerung auftreten (28). Es erhebt sich deshalb die Frage, ob man das GA nicht als einen Hinweis auf frühzeitig auftretende Formen des degenerativen Rheumatismus auffassen darf oder ob es sich dabei doch um eine degenerativ-rheumatische Hautaffektion ohne obligate entsprechende Allgmein-krankheit handelt (28).

5. Diabetische Ätiologie

1914 schon hat KLAUSNER auf gehäuftes Vorkommen von Diabetes mellitus beim GA hingewiesen (66). Inzwischen

hat man diese Beziehung auch eingehend untersucht; zu eindeutigen Ergebnissen kam man jedoch nicht.

a. Die Beziehung des lokalisierten Granuloma anulare zu Diabetes mellitus

RHODES et al. fanden heraus, daß 1/3 der Patienten mit GA einen latenten Diabetes hatten (97). Auch HAMMOND et al. sahen bei 10 GA-Patienten 2 mit einem abnormen Glukose-Toleranz-Test, 3 mit einem abnormen Kortison-Glukose-Toleranz-Test, 1 Patienten mit Grenzwerten sowie 4 Patienten zwar mit normalen Testergebnissen, jedoch deutlich niedrigerer Insulin-Antwort auf Glukose als bei der Kontrollgruppe; die Autoren schlossen daraus, daß bei Patienten mit GA eine Zucker-Unverträglichkeit um 50 % wahrscheinlicher als bei der Normalbevölkerung und die Empfindlichkeit der B-Zellen in der Bauchspeicheldrüse erniedrigt ist (55). MOBACKEN et al. sahen sogar bei allen 3 von ihnen untersuchten Patienten mit lokalisiertem GA pathologische Ergebnisse im Kortison-Glukose-Toleranz-Test (79).

Wie bei der Necrobiosis lipoidica und dem Diabetes ist bei GA-Patienten auch die alpha-2-Lipoprotein-Fraktion erhöht (63). Auch findet man bei allen 3 Krankheiten in den Gefäßläsionen und Seren einiger Patienten eine Substanz mit den Färbereaktionen eines neutralen Glykoproteins; diese ist zwischen der alpha-1- und der alpha-2-Globulin-Fraktion angesiedelt und von der Insulinkonzentration im Serum unabhängig (96). Es wird auch von einem wachstumsverzögerten 8-jährigen Jungen berichtet,

der -zusammen mit GA-Herden- einen Diabetes mellitus innerhalb eines Mauriac-Syndroms bot (39).

Zu anderen Resultaten kamen HAIM et al.: von den 39 Patienten mit typischem GA hatten nur 4 (etwa 10 %) einen Diabetes mellitus und 9 (etwa 23 %) konnten Kohlehydrate nicht genügend tolerieren (51). Diese Stoffwechselstörung war aber nicht größer als bei der Kontrollgruppe mit anderen Hautkrankheiten (51). Histologisch fanden sie -in einer anderen Untersuchung- nur bei 25 % Mikroangiopathien vor (53). Auch eine Untersuchung von WILLIAMSON und DYKES, die bei 15 Patienten mit lokalisiertem GA den Glukose-Toleranz-Test, den kortison-induzierten Glukose-Toleranz-Test und eine Plasmainsulin-Messung vornahmen, ergab im Vergleich zu 36 Kontrollpersonen keinen Unterschied (120). Bei der Messung der frühen Insulinantwort und der Rate des Glukoseabbaus konnten BLOHME et al. bei 19 typischen GA-Patienten ebenfalls keine Verbindung zwischen lokalisiertem GA und einer erniedrigten Glukose-Toleranz bzw. einer herabgesetzten Früh-Insulinantwort erkennen (8), was von MEIER-EWERT und ALLENBY durch Tolbutamidtests und Glukosebelastungen bestätigt wird (76). Gegen einen Zusammenhang zwischen GA und Diabetes mellitus spricht auch die Tatsache, daß man umgekehrterweise bei 308 Patienten mit seit durchschnittlich 7 Jahren bestehendem Diabetes keinen einzigen Fall von GA entdeckt hatte (76).

b. Die Beziehung des generalisierten Granuloma anulare zu Diabetes mellitus

Auffällig waren dagegen die Ergebnisse von 13 Patienten, die an generalisiertem GA erkrankt waren: hier waren bei 3 (etwa 23 %) ein Diabetes mellitus bekannt und bei allen restlichen 10 (etwa 77 %) stellten sich Kohlehydrat-Intoleranzen heraus mit den entsprechenden Veränderungen in den Gefäßen: amorphes, eosinophiles, PAS-positives Material und grobe, hyalinisierte Basalmembranen der Kapillärwände (51). In weiteren Untersuchungen von HAIM et al. wurden bei 7 von 8 Patientinnen mit generalisiertem GA ein chemischer bzw. klinisch manifester Diabetes erkannt und bei weiteren 8 Fällen ließen sich diabetische Mikroangiopathien feststellen (52,53). Ähnliche Befunde erhoben ROMAINE et al. und REINHARD et al., die bei 5 Patienten mit ausgedehnten papulösen GA-Herden subklinischen und klinisch manifesten Diabetes mellitus vorfanden (95,98). Als ein weiterer Beleg für eine Verbindung von generalisiertem GA und Diabetes mellitus kann die Tatsache gelten, daß oft nach kohlehydratarmer Diät oder Gabe von Antidiabetika die Läsionen sich bessern oder abheilen (52,95) bzw. bei ungenau eingestelltem Diabetes deutlicher zu erkennen waren (15).

Nicht alle Autoren können jedoch auf solche signifikanten Korrelationen verweisen: so sah HERZBERG nur bei 1/3 der Fälle mit disseminiertem GA bei der Provokation mit Kortikosteroiden eine latente diabetische Anlage (59). Auch MOBACKEN et al. fanden nur bei 1 von 3 Pa-

tienten ein pathologisches Ergebnis des Kortison-Glukose-Toleranz-Testes (79). DICKEN et al. entdeckten sogar nur bei 4 von 26 Patienten mit generalisiertem GA (etwa 15 %) einen Diabetes oder erhöhte Zuckerspiegel (23).

Zusammenfassend läßt sich aus diesen Untersuchungen folgern: die gewöhnliche jugendliche Form des GA hat zu Diabetes mellitus keine signifikante Beziehung (40, 76,95,120). Bei Erwachsenen konnte man zu keinen eindeutigen Resultaten kommen: wenn überhaupt, so scheint der Diabetes eher mit der generalisierten Variante des GA vergesellschaftet zu sein (40,76,95,120). Konsequenterweise sollte man deshalb bei älteren Patienten nach einem Diabetes fahnden, wenn sie das Bild eines generalisierten GA zeigen (95,98).

6. Aktinische Ätiologie

Disseminierte, manchmal juckende (106,115) GA-Herde sah man auch nach Sonnenbestrahlung (7,40), und zwar auch oft an den sonnenexponierten Arealen (40,71,106,109, 115). In einem dieser Fälle vergrößerten sich noch die Effloreszenzen unter einer UV-Licht-Therapie (115). Auch der Bericht über ein 4-jähriges Mädchen, bei dem sich GA-Läsionen im Winter zurückbildeten, im Frühling wiederkamen und sich nach UV-Bestrahlung verschlechterten sowie das Phänomen des "aktinischen Granuloms", mit dem das GA auch oft verwechselt wird (84), können auf eine Rolle der ultravioletten Strahlung hindeuten (107).

Da die fibrinolytische Aktivität, die bei der Ent-

stehung des GA möglicherweise mitwirkt, über eine Störung der Endothelfunktion der Gefäße durch UV-Licht beeinflusst wird, kann auch von diesem Standpunkt aus die UV-Strahlung ätiologisch in Betracht gezogen werden (92) (vgl. Kap. PATHOGENESE). Bekannt ist der Fall einer Diabetikerin, die mit Tolbutamid therapiert wurde und dann nach längerer Sonneneinwirkung GA-Herde entwickelte (95). In einem anderen Fall wurden nach Röntgenbestrahlung an einer Stelle von Mycosis fungoides im Tumorstadium GA-Strukturen gefunden (34).

Andererseits konnten bei Lichttestungen bzw. UV-Bestrahlungen keine GA-Affektionen provoziert werden (18, 106), nicht einmal bei allen Patienten mit Eruptionen an sonnenexponierten Stellen (106). Auch das Ergebnis einer anderen Untersuchung läßt zumindest Zweifel aufkommen, ob das UV-Licht wirklich eine Rolle spielt: bei 8 Frauen mit generalisiertem GA zeigten unter UV-Bestrahlung 5 Patientinnen keine Wirkung, bei 1 Patientin verbesserte sich sogar das Bild, und nur bei 2 Frauen kam es zu einer Verschlechterung (52).

7. Traumatische Ätiologie

Insektenstiche und Flohbisse scheinen beim Zustandekommen von GA-Läsionen ebenfalls mitwirken zu können (7, 40, 81). Jedoch können auch andere Traumen bei der Entstehung von Granulomata annularia mitverantwortlich sein, so z.B. Blutabnahmen, Stockschläge oder ein Oberschenkelschuß (107). GA-Effloreszenzen können sich auch nach der Inokkulation von Himbeer-, Rosen- und Kakteen-

stacheln entwickeln (47).

8. Familiär-genetische Ätiologie

Ein familiäres Zusammentreffen dieser Dermatose ist zwar nur sehr selten und möglicherweise rein zufällig oder auch nur durch die gleichzeitige Exposition den kausalen Faktoren gegenüber bedingt, aber trotzdem kann es -wie die Zahl der Berichte belegt- häufiger sein als allgemein vermutet wird (3,108). Gemeinsames Auftreten von GA-Herden, die zeitlich allerdings etwas verschoben bzw. unterschiedlich schwer ausgeprägt sein können, wird bei Zwillings- (41,102) und Nicht-Zwillingsgeschwisterpaaren (3,21,44,99,118), bei Mutter und Tochter (16,104,108) sowie bei Mutter und Sohn (1) beschrieben. Diese Berichte lassen eine genetisch bedingte Krankheitsbereitschaft (108) zumindest möglich erscheinen. Man könnte sich dann vorstellen, daß hereditär prädisponierte Personen (40) gegenüber Traumen, Infektionen, toxischen Substanzen und anderen Einflüssen reaktiv GA-Herde entwickeln (3).

9. Verschiedenes

1916 stellte LIEBREICH auch eine ätiologische Brücke zum Lichen ruber planus her (73), die aber kein großes Echo fand und angezweifelt wurde (112).

SIEPE brachte das GA auch mit Temperatureinwirkungen, vor allem mit Kälte, in Verbindung (107).

Ungewöhnlich ist der Fall einer 56-jährigen Frau, bei der nach einem rückgebildeten Erythema migrans 3 Jahre später GA-Herde diagnostiziert wurden (77).

An dieser Stelle soll ferner erwähnt werden, daß Heilungen während der Schwangerschaft bekannt sind (118) und sich nach einem Fall von disseminiertem GA eine aleukämische Lymphadenose entwickelte (36).

G. PATHOGENESE

Da man nur selten die Möglichkeit hat, das GA in den ersten Stadien seiner Entwicklung zu untersuchen, sind die Theorien über dessen Primärveränderungen sehr oft hypothetisch. Dazu kommt noch, daß die Befunde altersabhängig verschieden und nicht alle Areale innerhalb einer Läsion gleichförmig ausgebildet sind (121). Auch die Zuhilfenahme der Elektronenmikroskopie brachte hier keine größeren Aufschlüsse über die Pathogenese (121).

1. Gefäßveränderungen als primäres Ereignis

Die Möglichkeit, die vor allem zu Beginn dieses Jahrhunderts in Betracht gezogen wurde und die besagte, daß ein Gefäßverschluß die Ursache der Nekrose sei, wird heute für die Entstehung des typischen GA allerdings kaum mehr angenommen: nach dieser Hypothese ist eine unbekannte Noxe für die proliferative Entzündung oder für die Degeneration (wie z.B. bei Diabetes mellitus) des Gefäßendothels verantwortlich (50,95). Durch endarteriitische oder ablagerungsbedingte Gefäßverschlüsse soll es dann -im Sinne eines ischämischen Infarktes- zu Durchblutungsstörungen kommen, die über eine Gewebsazidose die Ursache von herdförmigen Ernährungsstörungen und der Nekrose sind (50,95). Das periphere Zellinfiltrat entsteht als Antwort auf die Nekrose und wird dann als Ausdruck eines Demarkationsvorganges bzw. eines Regenerationsprozesses verstanden (50). Primäre Gefäßveränderungen und tuberkuloide Strukturen im Korium interpretierte GRÜTZ 1924 noch als Übergangsformen zwischen

dem GA und den Tuberkuliden (83).

Heute scheint man beim kutan gelegenen GA keine Beziehung mehr zwischen Gefäßen bzw. Gefäßverschlüssen und der Nekrobiose zu erkennen, jedoch wird bei seiner subkutanen Variante immer noch ein vollständiger Gefäßverschuß mit Nekrose gesehen (100). Diese relativ komplette Nekrose kann man sich aber auch durch das Nichtvorhandensein von Kollagen erklären (90).

Veränderungen an den Gefäßen brauchen aber nicht notwendigerweise immer verdickte Gefäßwände und verschlossene Kapillaren zu sein - jede Art von vaskulären Prozessen kann bei GA zu Kutis-Nekrosen führen (110). Genauso wahrscheinlich ist die Möglichkeit einer konstanten Permeabilitätsstörung, wie sie von GOTTRON vorgeschlagen wurde: die Endothelschwellung, Endarteriitis oder Thrombose, die das Gefäß mehr oder weniger verschließen, sind keine Ursachen der Nekrose, sondern ihrer Entstehung höchstens förderlich (42). Auch der bevorzugte Sitz des GA im akroasphyktischen Terrain könnte auf eine zirkulatorische Begünstigung hinweisen (31). Auf dieser Grundlage wirken sich dann auch die regionär ungenügenden Leistungen der Haut aus, die dann -im Sinne von "stigmatisierten Hautterrains"- durch eine ungenügende Reaktionsfähigkeit des Organismus die Entstehung des GA begünstigen (9).

Von wirklicher pathogenetischer Bedeutung sind aber die zyto- und desmolytischen Wirkungen des fermenthaltigen Exsudates, das Folge einer Permeabilitätsstörung ist,

der eine Kreislaufstörung vorausging (42). Die Menge und Art des zur In- oder Exsudation kommenden Anteils des Blutplasmas ist abhängig von der Stärke der Kreislauf- und Permeabilitätsstörung sowie vom Gehalt des Plasmas an bestimmten Stoffen (z.B. Enzymen) (42). Diese Exsudation, die auch Muzin (42) und Fibrinogen (37, 42) bzw. Fibrin (92) enthalten kann, bewirkt eine Entkollagenisierung der Bindegewebsefasern; das bedeutet eine Aufteilung und Gefügelockerung der Bindegewebsstrukturen sowie eine chemische Beeinträchtigung der Grundsubstanz; dadurch wiederum sind die Fasern nicht mehr zusammengekittet und die Fibrillen werden freigelegt (42). Letztlich geht der Bindegewebsdefekt dann in eine fibrinoide Degeneration über (37,42,92). Außerdem gehen dabei die elastischen Fasern in der Nekrose unter (42). Auch bei subkutanen Knötchen herrscht eine fibrinöse Exsudation vor, der eine fibrinoide Degeneration folgt (72).

Nach bzw. bei der Bildung der Nekrobiose kommt es dann -als Reaktion auf den Gewebsumbau- durch eine Hyperplasie des perivaskulären retikulären Gewebes zur Zellwucherung (42) und zu perivaskulären Infiltraten (92). Insgesamt beruhe die Nekrobiose auf einer Insudation und stelle ein azelluläres Krankheitsgeschehen dar (42).

Fibrinabscheidungen mit nachfolgender fibrinoider Degeneration können aber nicht nur -wie oben erwähnt- Folge von Störungen der Permeabilität, sondern auch durch Änderungen der fibrinolytischen Aktivität bedingt sein, worauf RAFF und FANTA hinweisen (92). Ihnen zufolge be-

steht eine enge Beziehung zwischen der fibrinolytischen Aktivität und der Funktion des Venenendothels; ist das Endothel nun durch eine angeborene oder vererbte Störung -wie es bei GA der Fall sein könnte- defekt bzw. wird es durch UV-Licht oder durch Ablösen oberflächlicher Epidermisschichten beschädigt, so hat dies eine Änderung der fibrinolytischen Aktivität zur Folge; auch eine Störung in der Wechselwirkung Epidermis-Korium kann dahin führen (92). Wirken nun endothelschädigende Noxen auf dazu prädisponierte Gefäße ein, so kommt es wegen der Störung der lokalen fibrinolytischen Aktivität zur Fibrinabscheidung, die dann -in Form einer fibrinoiden Degeneration- eine mesenchymale Reaktion verursacht (92).

Für die Theorie, daß das fibrinolytische System bei der Pathogenese des GA eine Rolle spielt, führen die beiden Autoren 3 Belege an: zum einen werden nach Teilexzision und subläsionalen Kortikoid-Infiltrationen, die ja die Fibrinolyse aktivieren, manchmal Abheilungen erzielt; zum zweiten wurde im Bereich des GA-Herdes keine lokale fibrinolytische Aktivität festgestellt - in der unveränderten Umgebung fand sich jedoch ein normales Aktivitätsmuster; und drittens kam man bei einem Fall von Necrobiosis lipoidica zum gleichen Ergebnis (92).

Trotz dieser einleuchtend anmutenden Argumentationsketten wird eine primäre Gefäßbeteiligung -in welcher Form auch immer- bei der Entstehung des GA dennoch stark angezweifelt (121), denn eigentlich gibt es nur wenig Anzeichen, daß ein Schaden an den Gefäßen zu den primären

Veränderungen gehört (94). NISHIYAMA fand, daß spärliche und leicht sklerotisch verschmälerte Kapillaren auch nur im frischen Stadium einer relativ unvollständigen Nekrose erkennbar sind; in der Spätphase sieht man dann keine Kapillaren mehr, höchstens einige wenige um das untergegangene Gewebe herum (83). Fibrinoid degeneriert sind die Gefäße ebenfalls nur selten (94). Beim vollentwickelten nekrotischen GA ist dann überhaupt keine sichere Gefäßbeteiligung mehr feststellbar, die für die Entstehung des Herdes verantwortlich sein könnte (83).

Wie im Elektronenmikroskop beobachtet werden konnte, spielt auch eine Vaskulitis im Rahmen dieses Krankheitsbildes wahrscheinlich keine größere Rolle (116, 117, 121): einmal sind die Schäden an den Gefäßen nicht deutlich genug und zum anderen können die perivaskulären Infiltrate sowie einige kleinere Gefäßveränderungen (verdickte Wände, endotheliales Ödem, mehrschichtige Lamina basalis) auch durch das Auswandern von Entzündungszellen erklärt werden (121). DAHL et al. hingegen erachten die Vaskulitis, die möglicherweise immunpathologisch bedingt ist, zumindest partiell für pathogenetisch relevant (20).

Wahrscheinlicher ist jedoch, daß der Bindegewebsschaden vor dem Gefäßprozeß eintritt (78). Allerdings konnte auch im Elektronenmikroskop noch nicht eindeutig geklärt werden, ob diese Nekrobiose nun primär einsetzt oder ob die Entzündungszellen als erstes auftreten und das Bindegewebe dann sekundär zerstören (121).

2. Bindegewebsschaden als primäres Ereignis

Mehrere Autoren sind der Ansicht, daß der Kollagenschaden der reaktiven Entzündung vorausgeht (7,72,97), was dadurch belegt werden kann, daß eine Nekrobiotose auch ohne oder nur mit wenig Zellinfiltrat beobachtet wurde (49,121). Auch spricht dafür, daß andere palisadenförmig angelegte Granulome durch einen ähnlichen Mechanismus erklärt werden können (121).

Hypothetisch kann man sich nun vorstellen, daß durch primär gewebsverändernde Noxen -wie z.B. Sonnenlicht, Tuberkulintest, Insektenstiche etc.- lysosomale Enzyme freigesetzt werden, die sowohl selbst das Gewebe weiter zerstören als auch zu einer Histiozyten-Degeneration führen können, durch die sich dann die Nekrobiotose -im Sinne eines Circulus vitiosus- weiter ausbreitet (121). Zusammen mit diesem möglicherweise immunologisch bedingten Prozeß setzt dann -wegen der Ansammlung von Zellschutt zu einem späteren Zeitpunkt- eine Fremdkörperreaktion ein, deren morphologisches Substrat Leukozyten und Riesenzellen sind (121).

Gegen Ende ist die Nekrobiotose dann von Zellschutt, Epitheloid- und Riesenzellen, Fibroblasten mit den Anzeichen von Proteinsynthese und zahlreichen jungen Kollagenfibrillen umgeben (121). Auch die Anwesenheit von "long-spacing collagen" ist für die Auflösung und Neusynthese von Kollagen typisch (121). Es lassen sich aber auch noch andere Zeichen einer Gewebsregeneration erkennen: die Absorption des zugrundegegangenen Binde-

gewebes und des zellulären Infiltrates, die Obliteration einiger der neugebildeten Gefäße, die Rückkehr zum normalen Verhältnis von kollagenem und elastischem Bindegewebe (49) und das Vorhandensein von neugebildetem Kollagen (72). Dieser Regenerationsprozeß entspricht den typischerweise beobachteten Spontanheilungen des GA ohne Narbenbildung (121).

3. Zellinfiltrat als primäres Ereignis

Wie schon erwähnt, kann die Auflösung der Histiozyten zu einer Vergrößerung der Nekrobiose führen. Es könnten aber auch -wie CHARLES et al. aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen erwägen- die Histiozyten und Fibroblasten primär platzen und damit zerstört werden (17,18). Dies hat nun 2 Folgen: einerseits werden damit lysosomale Enzyme freigesetzt, wodurch bei der Nekrosebildung eine wichtige Frühveränderung gesetzt wird; andererseits wird der zytoplasmatische Schutt auf dem Kollagen abgelagert und damit die Fasern vor Zerstörung geschützt (17,18). Degenerative Veränderungen mit Aufteilung in einzelne Filamente treten dann nur auf, wenn Fermente auf nicht bedecktes Material treffen (17,18). Eine komplette Auflösung in granulären Schutt ist deshalb auch ungewöhnlich (17,18).

Stimuliert wird die Zelldisintegration vielleicht von den Lymphozyten (18), die die Histiozyten aktivieren und möglicherweise Ausdruck einer verzögerten Hypersensitivitätsreaktion sind (117,121). Damit ließe sich auch die hohe Anzahl der Lymphozyten erklären (117,121).

Als weiterer Hinweis für das primäre Auftreten des lymphohistiozytären Infiltrates kann die Tatsache gelten, daß -genau im Gegensatz zu der anderen Hypothese (Nekrose primär)- man auch nur Infiltratnetze in den Kollagenzwischenräumen sieht, aus denen sich dann ein typischer GA-Herd entwickelt (49). Auch die Anwesenheit der vielen Lymphozyten und der zahlreichen, sehr aktiven Histiozyten (Makrophagen) sowie die Freisetzung lysosomaler Enzyme in den Extrazellulärraum (Kollagenase identifiziert) sprechen eher für diese Theorie (117,121).

H. DIFFERENTIALDIAGNOSE

1. Allgemeines

Obwohl das typische, vollentwickelte GA eigentlich leicht zu diagnostizieren ist (7,18,40,65), kann man sich aber auch hier fehlleiten lassen: zum einen liegt das natürlich daran, daß andere, mit einer Nekrobiose und Knötchenbildung einhergehende Prozesse -auf die im weiteren Verlauf noch genauer eingegangen wird- differentialdiagnostische Abgrenzungsschwierigkeiten bereiten (66). Zum anderen können aber Varianten des GA so atypisch aussehen -isolierte Knötchen (64), nicht anular angeordnet (9,64)-, daß eine klinische Diagnose sehr schwierig (7,64), vielleicht sogar unmöglich (9) ist.

Ein weiteres Problem ist die Stelle der Läsion, die biopsiert wurde: wird die Effloreszenz nur am Rand getroffen, sind eventuell nur Infiltratzellen zu sehen; ist die Probeexzision nicht tief genug, übersieht man möglicherweise subkutane Herde (40). Komplizierend wirkt auch die häufige unspezifische Zusammenfassung gelenknaher Knoten zu "palisadenförmigen Granulomen" (68). Ebenfalls problematisch ist die Tatsache, daß sich die GA-Läsion langsam entwickelt und man dann je nach Entwicklungsstadium unterschiedliche Befunde erhebt (66). Vor allem papelförmige Frühläsionen (40) mit kleinen, inkompletten Herden sind manchmal so unauffällig, daß man sie übersieht (72). Trotzdem muß man bei Anwesenheit einer einzigen Reihe von Fibroblasten und

"unordentlichen" Kollagenbündeln an das GA denken und nach weiteren herdförmigen Bindegewebsuntergängen suchen (72).

Differentialdiagnostisch versucht man, sich nach folgenden Informationen zu richten: die Gewebsdegeneration sollte nach ihrem Ausmaß (stark, schwach, herdförmig, diffus, umschrieben etc.) (7,122), ihrer Lage und Tiefe (7,122) sowie nach histochemischen Kriterien (7) beurteilt werden. Weiterhin sind die Zahl und Art der Infiltratzellen (122) sowie Veränderungen an den Gefäßen von entscheidender Bedeutung. Möglicherweise hebt die blasse Farbe das GA von anderen chronischen Granulomen ab (7). Auch hat es aus der Gruppe der nekrobiotischen Prozesse wohl die histologisch eindeutigsten Befunde (18).

2. Abgrenzung zur Necrobiosis lipoidica

Das dem GA ähnlichste und damit am schwierigsten abzugrenzende Krankheitsbild ist wohl die Necrobiosis lipoidica - eine Dermatoze, für die ebenfalls ein herdförmiger, nekrobiotischer Bindegewebsuntergang in der Dermis (7,65,70,72,94,97) charakteristisch ist. Auch die Gefäßläsionen (97) bzw. die lokale Zirkulationsstörung (70) sowie die lymphohistiozytären Entzündungszellen (7,97) in oft palisadenförmiger Anordnung (7) sind beiden Affektionen gemeinsam. Histochemisch lassen sich qualitativ ebenfalls keine großen Unterschiede entdecken: in beiden Läsionen findet man PAS-positives Material (7,122), Fett (70,122) und Muzin (122). Erwähnens-

wert ist noch eine Substanz mit den Färbereaktionen eines neutralen Glykoproteins, das man in Gefäßläsionen und Sera einiger GA- und auch Necrobiosis-lipoidica-Patienten erfassen kann (96). Letztlich kann man -so LEVER und SCHAUMBURG-LEVER- bei der Necrobiosis lipoidica all das antreffen, was man auch beim GA findet (72); insbesondere trifft dies auf jüngere Necrobiosis-lipoidica-Herde zu (105).

Trotz dieser sehr ähnlichen Morphologie (18,122) und der fast gleichen qualitativen Zusammensetzung der histochemischen Befunde (122) ergeben sich zur Necrobiosis lipoidica oft deutliche graduell-quantitative Unterschiede (28,122), die in bezug auf Größe und Schwere der Nekrobiose, in bezug auf die Gefäß- und Zellveränderungen (18) sowie bezüglich der histochemischen Ergebnisse je nach Krankheit, Stadium und individueller Reaktion verschieden ausgeprägt sind (122). All das bedeutet, daß man bei differentialdiagnostischen Überlegungen nicht nur ein einziges bzw. einige wenige Kriterien zur Hilfe nehmen darf, sondern man muß sich die Mühe machen, alle oben erwähnten Informationen zu erhalten und erst dann zu werten.

Detailunterschiede gibt es -wie die weiter unten folgende Tabelle deutlich macht- ziemlich viele; an dieser Stelle sollen nur zusammenfassend die wichtigsten und deutlichsten Differenzierungsmöglichkeiten erwähnt werden: so sieht man die Necrobiosis lipoidica häufiger und besonders stark ausgeprägt (72) am Unterschenkel sowie bei Personen, die älter als 40 Jahre sind (42,65).

Auch besteht hier meistens eine positive Beziehung zum Diabetes mellitus (76,110).

Im Gegensatz zum GA wirkt das nekrobiotische Zentrum der Necrobiosis lipoidica homogener (103) und ist unschärfer begrenzt (7,49). Heilt die Necrobiosis lipoidica ab, so wird kein normales Kollagenmuster wiederhergestellt (94). Histochemisch ergibt sich, daß die Herde der Necrobiosis lipoidica meist fettreicher (7, 40,42,49,68,72,103,122) und muzinärmer (7,18,40,46,72, 110,122) als GA-Herde sind. Die Palisadenform der die Nekrose der Necrobiosis lipoidica umgebenden Zellen ist nicht so deutlich zu erkennen wie beim GA (7,46). Riesenzellen kommen mehr bei der Necrobiosis lipoidica (7, 18,28,42,46,68,72) und Lymphozyten mehr beim GA (18) vor. Die Gefäße um das nekrobiotische Zentrum der Necrobiosis lipoidica herum sind häufig verdickt und verschlossen (7,42,72,83,122).

DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE KRITERIEN ZUR UNTERSCHIEDUNG
DES GRANULOMA ANULARE VON DER NECROBIOSIS LIPOIDICA

GRANULOMA ANULARE NECROBIOSIS LIPOID.

1. KLINISCHES
BILD:

- <u>Ulzerationen</u>	selten	oft (42,49,65)
- <u>Teleangiek-</u> <u>tasien</u>	sehr selten	oft (42)
- <u>Entzündlich-</u> <u>keit</u>	weniger	mehr (42)
- <u>Flächenhaf-</u> <u>tigkeit der</u> <u>Effloreszen-</u> <u>zen</u>	seltener	vorhanden (42)
- <u>Erhabenheit</u> <u>der Efflo-</u> <u>reszenzen</u>	mehr	weniger (42)
- <u>Farbe</u>	hautfarben mit rötlicher oder gelblicher Nuancierung	gelb bis braungelbes Zentrum mit violettem oder braunrotem Rand (65)

GRANULOMA ANULARE NECROBIOSIS LIPOID.

2. LOKALISATION:
TION:

- | | | |
|-----------------------|---|---|
| - <u>Lokalisation</u> | häufiger an
Finger und Händen | häufiger am Unter-
schenkel (42,65) |
| - <u>Verteilung</u> | deutliche Bevor-
zugung bestimmter
Lokalisationen | keine so unter-
schiedliche
Verteilung (57) |

3. ALTER:

vor allem Kindesalter	vor allem über 40 bzw. mittlere Lebensjahre (42,65)
--------------------------	---

4. BEGLEIT-
KRANKHEI-
TEN:

negative bzw. un- geklärte Beziehung zum Diabetes m.	meist positive Beziehung zum Diabetes m. (40,76)
--	--

5. OBERHAUT:

- | | | |
|--------------------|--|--------------------------------|
| - <u>Epidermis</u> | keine Atrophie,
nur Minimalver-
änderungen (18,
46) | Atrophie (18) bei
41 % (46) |
|--------------------|--|--------------------------------|

GRANULOMA ANULARE NECROBIOSIS LIPOID.

- | | | |
|------------------------|-------------|---|
| - <u>Str. corneum</u> | breit | meist dünn (103) |
| - <u>Grenzstreifen</u> | unauffällig | fehlt meist oder nur zart ausgebildet (103) |

6. BINDEGEWEBS-
SCHADEN:

- | | | |
|-----------------------------|---|---|
| - <u>Größe und Aussehen</u> | kleine, diskrete Herde (7,105) mit gewöhnlich unvollständiger Kollagen-degeneration (7,103). Kollagen-schaden weniger homogen, mit verquollen-fragmentierteren Binde-gewebsfasern (105) | größere Herde mit hochgradigerem Kollagenschaden (40,42, 103). Diffuser verbreitetes nekrobiotisches Zentrum (7, 40) mit ausgedehnterer Hyalinisierung (7,72) und homogenem Material ohne Faserstruktur (103) |
| - <u>Begrenzung</u> | schärfer (105) | weniger umschriebene Degenerationsherde (7,49) |
| - <u>Lokalisation</u> | fast immer dermal; mittleres bis oberes Korium | hauptsächlich dermal (7); mittleres bis unteres Korium (18, 103) |

GRANULOMA ANULARE NECROBIOSIS LIPOID.

- | | | |
|--------------------------------------|--|--|
| - <u>Beziehung zum Zellinfiltrat</u> | Bindegewebszerstörung wahrscheinlich von der Zelldichte | Bindegewebsschaden von der Zelldichte unabhängig (103) |
| - <u>Fibrosierung</u> | nein | Fibrose durchsetzt die Nekrobiose (7) |
| - <u>Heilungs-
unterschiede</u> | reversibler Schaden am Bindegewebe mit völliger Regeneration | keine Wiederherstellung eines normalen Kollagenmusters, sondern Ersatz des geschädigten Kollagens durch sklerotisches Fasergewebe (Narbe) (94) |

7. HISTOCHEMIE:

- | | | |
|----------------|--|---|
| - <u>Fett</u> | nur selten in geringeren Mengen (7,42,103,122) | ziemlich oft in großen Mengen (7,40,42,49,68,72,103,122) |
| - <u>Muzin</u> | meist reichlich (7,18,28,46,122) | nur gelegentlich, meist in weit geringeren Mengen (7,18,40,46,72,110,122); bei Frühläsionen bevorzugt (122) |

GRANULOMA ANULARE

NECROBIOSIS LIPOID.

- PAS-positives vorhanden, aber wahrscheinlicher und
Material nicht in solchen mehr (122)
Mengen

- Glykogen weniger (105) mehr (122)

8. ZELL-
INFILTRAT:

- Anordnung Infiltrat besser diffuse Infiltrat-
differenziert und anordnung (49)
schärfer
abgegrenzt (105)

- Palisadenform meist deutlich auffällige Palisa-
erkennbar (7,46, denanordnung selten
105) (7,46)

- Zellbild bunter (28,105) nicht so vielfältig

- Riesenzellen seltener und weni- viel mehr und öfters
ger (7,18,28,42, (7,18,28,42,46,68,
46) 72)

- Histiozyten nicht lipoidspeichernd
lipoidspeichernd (65)

- Lymphozyten sehr viel wenig oder keine
(18)

	<u>GRANULOMA ANULARE</u>	<u>NECROBIOSIS LIPOID.</u>
--	--------------------------	----------------------------

- | | | |
|-----------------------|-----------------|---------------|
| - <u>Eosinophile</u> | nein | selten (18) |
| - <u>Plasmazellen</u> | nie sehr häufig | bei 53 % (46) |

9. GEFÄSSE:

- | | | |
|--|--|---|
| - <u>Veränderungen</u> | Gefäßbeteiligung
möglich, aber
keine allzu deut-
lichen Veränderun-
gen (7,18,105) | signifikante Gefäß-
beteiligung mit
stärkeren Verände-
rungen (18,68) |
| - <u>Ablagerung
von PAS-posi-
tivem, dia-
stase-resi-
stentem
Material</u> | nicht so deutlich | betont auffallend
(122) |
| - <u>Verschlüsse</u> | nur selten, meist
leichte Endothel-
proliferation und
Gefäßwandverdickung (42,46,122) | häufig deutlich verdickte Gefäßwände mit Verschluß und Ernährungsstörung (7,42,72,83,122) |
| - <u>fibrinoide
Gefäßnekrose</u> | nein | selten (18) |

3. Abgrenzung zum Rheumaknoten

Der Rheumaknoten -eine weitere dem GA ähnliche Läsion- unterscheidet sich vor allem graduell vom GA und weist ähnliche morphologische und qualitative Befunde auf (18,28,122).

Eine Möglichkeit zur Unterscheidung ist die Anamnese, die darüber Auskunft geben soll, ob der Patient an rheumatischen Beschwerden bzw. an einer Polyarthrititis erkrankt ist, was mit dem Rheumaknoten öfters zusammenfällt (42). Der Bindegewebsschaden selbst zeichnet sich durch eine komplette Kollagen-Degeneration aus (7,49,68), die schon fast einer Verkäsung ähnelt (7). Entscheidend ist die Lokalisation der Nekrose: die des Rheumaknotens liegt meist subkutan (7,42,49,68), die des GA fast immer in der Dermis (7,40). Nur sehr selten lagert sich in einem Rheumaknotenherd Muzin ein (7,122). Zu erwähnen sind noch die beim Rheumaknoten häufigen Gefäßverschlüsse, die beim GA selten sind (122).

DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE KRITERIEN ZUR UNTERSCHIEDUNG
DES GRANULOMA ANULARE VOM RHEUMAKNOTEN

	<u>GRANULOMA ANULARE</u>	<u>RHEUMAKNOTEN</u>
--	--------------------------	---------------------

1. KLINISCHES
BILD:

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------|
| - <u>Knotengröße</u> | kleiner | größer (42) |
| - <u>Knoten-
anordnung</u> | in Gruppen und
anulär | kaum gruppiert (42) |

2. BEGLEIT-
KRANKHEI-
TEN:

- | | | |
|--|-------------------------------|------------------------------------|
| | selten mit
Polyarthrititis | öfters mit
Polyarthrititis (42) |
|--|-------------------------------|------------------------------------|

3. BINDEGEWEBS-
SCHADEN:

- | | | |
|---------------------------------|---|--|
| - <u>Größe und
Aussehen</u> | diskrete, kleinere
Herde (7,40) mit
gewöhnlich unvoll-
ständiger Kolla-
gen-Degeneration
(7) | massiverer, homogen-
strukturloser Scha-
den mit kompletter
Degeneration (7,49,
68); ähnelt einer
Verkäsung (7) |
|---------------------------------|---|--|

	<u>GRANULOMA ANULARE</u>	<u>RHEUMAKNOTEN</u>
- <u>Begrenzung</u>	weniger scharf begrenzt	scharf begrenzt (7)
- <u>Lokalisation</u>	fast immer dermal (7,40)	tiefer, meist in der Subkutis (7,42,49,68)
- <u>Fibrosierung</u>	nein	deutlich (7)
4. HISTOCHEMIE:		
- <u>Fett</u>	nur selten in geringeren Mengen	etwas mehr, aber auch nur gelegentlich (7,122)
- <u>Muzin</u>	meist reichlich (7,28,42,122)	ziemlich selten (7,122)
- <u>PAS-positives Material</u>	vorhanden, aber nicht in solchen Mengen	wahrscheinlicher und mehr (122)
- <u>Glykogen</u>	vorhanden, aber wenig	nur geringfügig mehr (122)

GRANULOMA ANULARE RHEUMAKNOTEN

5. ZELL-

INFILTRAT:

- | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|--|
| - <u>Zellbild</u> | bunter (28) | weniger buntes Zell-
bild (28) mit quan-
titativ und qualita-
tiv geringerer Zell-
reaktion (49) |
| - <u>Riesenzellen</u> | diskrete Riesen-
zell-Reaktion | nicht sehr häufig
(7,28) |

6. GEFÄSSE:

- | | | |
|--|-------------------------|------------------|
| - <u>Ablagerung</u>
<u>von PAS-posi-</u>
<u>tivem, dia-</u>
<u>stase-resi-</u>
<u>stentem</u>
<u>Material</u> | nicht sehr
auffällig | deutlicher (122) |
| - <u>Verschlüsse</u> | selten | häufig (122) |

Sollte nun das GA zwar in Frage gestellt, aber wegen der möglichen Gemeinsamkeiten der Necrobiosis lipoidica mit dem Rheumaknoten -kompletterer Bindegewebsschaden (7,40,42,49,68,103), deutlichere Fibrosierung (7), seltener Muzin (7,18,40,46,72,110,122), PAS-positives Material und Glykogen mehr und wahrscheinlicher (122), kein so vielfältiges Zellbild (28,105) und häufiger Gefäßverschlüsse (7,42,46,72,83,122) als in GA-Läsionen- unklar sein, um welche der beiden anderen Dermatosen es sich nun handelt, so könnten folgende Kriterien diese Frage beantworten helfen:

1. Begleitkrankheiten:

Rheumaknoten: oft rheumatische Beschwerden (42),
Necrobiosis lipoidica: meist Diabetes mellitus (76, 110).

2. Begrenzung der Nekrobiose:

Rheumaknoten und GA: schärfer abgesetzt (7,105),
Necrobiosis lipoidica: unscharf (7,49).

3. Lokalisation der Nekrobiose:

Rheumaknoten: meist subkutan (7,42,49,68),
Necrobiosis lipoidica und GA: meist dermal (7,18,40, 81).

4. Fettgehalt:

Rheumaknoten und GA: wenig (7,42,103,122),
Necrobiosis lipoidica: sehr viel (7,40,42,49,68,72, 103,122).

5. Palisadenform des Zellinfiltrates:

Rheumaknoten und GA: deutlich (7,46,105),
Necrobiosis lipoidica: selten (7,46).

6. Riesenzellen:

Rheumaknoten und GA: wenig (7,18,28,42,46),
Necrobiosis lipoidica: viel (7,18,28,42,46,68,72).

An dieser Stelle soll noch darauf hingewiesen werden, daß wegen der oft übereinstimmenden Morphologie bei GA, Necrobiosis lipoidica und dem Rheumaknoten die Frage nach einer ebenfalls ähnlichen Pathogenese zwar gestellt (72) und früher -zumindest für die Necrobiosis lipoidica und das GA- auch für wahrscheinlich gehalten wurde (70), heute aber negativ beantwortet wird (42,75, 89).

4. Abgrenzung zum Erythema elevatum diutinum

Obwohl die Differenzierung zur Necrobiosis lipoidica und zum Rheumaknoten am wichtigsten ist, gibt es aber doch noch eine Reihe von Krankheiten, die ebenfalls vom GA schlecht abgrenzbar sein können. Besonders bei tiefen Läsionen (40) sollte man auch an das -allerdings seltene- Erythema elevatum diutinum denken, das mit dem GA die hellroten (65), derben (65) Knoten und Papeln, die jahrelangen Schübe und die mögliche Zuordnung zu den "nodulären Allergiden" gemeinsam hat (42).

Die exsudativ-entzündlicheren (42,65), eher braunroten (42) und insgesamt dunkleren (101) Effloreszenzen des Erythema elevatum diutinum sind aber ausgesprochen hämorrhagisch-erythematös und neigen zur Blasenbildung (42,49,57). Desquamationen (57) und Ulzerationen (42) treten -im Gegensatz zum GA- auch auf. Die akut einsetzenden (42,57,68) und persistierenden (101) Effloreszenzen gruppieren sich nicht ringförmig und kommen bei Mann und Frau genauso häufig vor (57). Meist beschränken sie sich nicht auf eine Extremität (49) und

sind weniger im Kindesalter (42), sondern eher in den mittleren Lebensjahren anzutreffen (68). Manchmal schmerzt oder brennt die Affektion (68) und das Allgemeinbefinden ist oft gestört (42), was sich durch Unwohlsein, Mattigkeit, Schmerzen an den Gelenken und Fieber (57) manifestiert (49).

Auch histologisch bestehen Unterschiede (42,101): so ist beim Erythema elevatum diutinum nicht die Nekrose das zentrale Geschehen (42,49,57,65), sondern kennzeichnend sind die leukozytoklastischen Infiltrate (42, 68) bzw. die polymorphkernigen Leukozyten (42,49,57); auch Eosinophile können vorkommen (57). Große Lipoidablagerungen sind häufig (42,65) und trotz der akuten Verlaufsform beobachtet man Fibrosierung (68).

All diese Eigenschaften treffen aber nur bedingt auf den Bury-Typ des Erythema elevatum diutinum zu, denn dieser könnte sogar mit dem GA nosologisch verwandt sein (40). Der Hutchinson-Typ dagegen ist insgesamt anders charakterisiert als das GA (42).

5. Abgrenzung zum papulo-nekrotischen Tuberkulid

Da beim GA früher eine tuberkulöse Ätiopathogenese erörtert wurde und man auch heute noch gewisse morphologische Ähnlichkeiten mit der Tuberkulose -besonders im Falle einer hochgradigen Extremitätenasphyxie (65)- nicht abstreiten kann, sollen hier die papulo-nekrotischen Tuberkulide etwas deutlicher vom GA abgegrenzt werden:

Die Effloreszenzen des Tuberkulids sind meist symmetrisch angelegt (9) und treten weder in Gruppen auf noch neigen sie zur Ringbildung (49). Meist besteht gleichzeitig eine -wenngleich latente- Organtuberkulose; andere Formen der Hauttuberkulose sind auch häufig (49). Wegen der starken Zerfallsneigung (28,65), der massigen, meist nach außen durchbrechenden Nekrose (28,49) und der Abheilung mit Narbenbildung (28,49) ist das papulo-nekrotische Tuberkulid klar vom GA unterscheidbar.

Im Mikroskop imponieren Plasmazellinfiltrate und eine stärker entzündliche Gefäßreaktion mit Neigung zur Obliteration (28).

6. Abgrenzung zur Sarkoidose

Im Rahmen der granulomatösen Hautaffektionen (40) kann auch die Sarkoidose, mit der das GA früher ebenfalls in Verbindung gebracht wurde (93), Probleme bei der Diagnosestellung bereiten. Im Gegensatz zum GA tritt diese aber schubweise auf, schwellen vor der Eruption die betreffenden Hautpartien an, hinterlassen die Effloreszenzen Pigmentationen und atrophische Narben und außerdem sind Röntgenaufnahmen der Lungen und Knochen auffällig (9).

Noch klarer erkennt man den Unterschied in der Biopsie (7): das Sarkoid ist nämlich durch eine fast kapselartige Schicht sehr scharf von der Umgebung abgegrenzt und enthält fast nie Nekrosen (49,112).

7. Abgrenzung zum Lichen ruber planus

Gelegentlich kann auch ein ringförmiger Lichen ruber planus das Bild einer GA-Effloreszenz vortäuschen (7, 40,42): diese kleinen (68), bläulich-roten (49) Läsionen kommen aber häufig am Penis (68) und an der Mundschleimhaut (49) vor.

Nach Entnahme eines Gewebstückchens zeigt sich dann die oberflächliche Lage (49,73) des Lichen ruber planus, seine Epithelveränderungen (49,73), das subepidermale Infiltrat (49) und das Ödem im Epithel- und Papillarkörper (49). Außerdem erkennt man dann auch Lückenbildungen in und unter dem Epithel (49).

8. Abgrenzung zur Chondrodermatitis nodularis chronica heli- cicis

Sitzt der GA-Herd untypischerweise am Ohr, so sollte man auch die Chondrodermatitis nodularis chronica heli-
cis in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit-
einbeziehen, die sich aber durch folgende Eigenschaften vom GA unterscheiden läßt: bevorzugt sitzt sie nämlich am oberen Pol der Helix eines Ohres, das GA dagegen auf dem Anthelix oft beider Ohren (9,49). Im Gegensatz zu den verschieblichen, nicht druckempfindlichen GA-Knötchen sind die Effloreszenzen der Chondrodermatitis unverschieblich und druckschmerzhaft (9,49). Histologisch erkennt man dann eine degenerierte Knorpelsubstanz und perichondritische Veränderungen - Befunde, die man beim GA nicht erheben kann (9,49).

9. Abgrenzung zu weiteren Erkrankungen

Zusammen mit den oben erwähnten Dermatosen finden sich in der Literatur aber noch einige weitere Hautkrankheiten, die im Einzelfall differentialdiagnostisch in Frage kommen können: das tubero-serpiginöse Syphilid (40) und juxtaartikuläre Syphilisknoten (18), die kutane Schistosomiasis (90), Keloide (49,68), Sehnenscheidenfibrome (42), Heberden'sche Knoten (42), "Knuckle pads" (42), die Granulomatosis disciformis MIESCHER (28,42, 57,75), Gichttophi bei der Lokalisation von GA-Herden am Ohr (9), die solitäre nodulöse Kalzinosis (42), Myxome (42), Retikulosen (7) bzw. Lymphome, das Basaliom und der Lupus erythematoses chronicus, wenn der GA-Herd am Ohr sitzt (9), noduläre Allergiden (42), die allergische Vaskulitis (40), bestimmte Insektenbisse (40) bzw. Insektenstichreaktionen.

I. ZUR THERAPIE

Wegen der noch immer unklaren Ätiopathogenese können alle therapeutischen Möglichkeiten, die beim GA vorgeschlagen werden, nur symptomatischer Natur sein. Bei der Wahl der Behandlungsart ist aber noch zu bedenken, daß das GA in vielen Fällen eine recht harmlose Erkrankung ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens darstellt. Aus diesem Grunde sollten -außer vielleicht bei schweren Fällen- nur weitgehend nebenwirkungsfreie Maßnahmen zur Therapie eingeleitet werden.

Dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit der Mittel kommt noch deshalb besondere Bedeutung zu, da nicht einmal eindeutig geklärt ist, ob das GA nun wirklich auf die empfohlenen verschiedenartigen Therapiemaßnahmen anspricht, oder ob bei den Beobachtungen nur Spontanheilungen im Verlauf einer Behandlung vorliegen. Über Spontanremissionen (40,42,65,72) und Rückbildungen nach Probeexzision (40,42,65) wird öfters berichtet. Hinzu kommt noch, daß sich kein therapeutisches Vorgehen so erfolgreich bewährt hat, daß es besonders anempfohlen werden könnte (vgl. Kap. KLINIK).

Neben heute obsoleten Methoden wie der Injektion von Wismut (42) werden Bestrahlungen (40,42,69,118) und Vereisungen (38,40,69,118) vorgeschlagen. Auch haben sich in manchen Fällen Antimalaria-Mittel (40,69,109), Lokalanästhetika (40,42) und Tuberkulostatika (42,65) bewährt.

Recht günstige Heilerfolge erzielt man wahrscheinlich mit der intraläsionalen Injektion von Glukokortikoid-Suspensionen (40,42,65,118), wobei sich eine mit einem Lokalanästhetikum oder mit Salzlösung verdünnte Triamcinolon-Suspension als günstig erwiesen hat (40). Unterstützt werden kann diese Maßnahme durch Druck- (42) oder Okklusivverbände mit Heftpflaster (65,118). Insgesamt sind die Therapieerfolge bei kritischer Wertung unbefriedigend.

J. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die historische Entwicklung der uneinheitlichen nosologischen Einordnung des Granuloma anulare (= GA) wird zusammen mit den verschiedenartigen Synonymen aufgezeigt und das klinische Bild ausführlich beschrieben. Besonderer Wert wird auf die Darstellung der zahlreichen Varianten des GA gelegt, die sich durch ihr klinisches Bild, durch histologische Charakteristika sowie durch ihre Beziehung zu Systemerkrankungen vom klassischen GA unterscheiden.
2. Die Ätiologie des GA ist nach wie vor unklar. Neben der Deutung des GA als Manifestation immunpathologischer Vorgänge werden andere Möglichkeiten diskutiert, u.a. die toxisch-infektiöse, die rheumatische und die endokrine Ätiologie. Die klinische und histologische Abgrenzung des GA von der Necrobiosis lipoidica und vom Rheumaknoten wird tabellarisch dargestellt.
3. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von GA-Herden wurden in 9 Fällen angestellt, da sich in der Literatur nur vereinzelt elektronenmikroskopische Befunde bei GA finden. Dabei wurde auf 3 Kriterien besonderes Augenmerk gerichtet: die Nekrobiose, den Zellinfiltratmantel und die Gefäßveränderungen.

4. Elektronenmikroskopisch waren die verschiedenen Degenerationsstadien des Bindegewebes gut erkennbar. Sie reichten von der Auffaserung geschwollener Kollagenbündel bis zum Abbau zu granulärem Material. Dazwischen fanden sich Muzin- und Glykogenablagerungen. Das Zellinfiltrat enthielt Lymphozyten, Histiozyten mit ihren Sonderformen der Epitheloid- und Riesenzellen sowie Fibroblasten mit deutlichen Aktivitätszeichen. Die Gefäße zeigten kaum pathologische Veränderungen im Sinne einer Vaskulitis.
5. Unsere elektronenmikroskopischen Befunde stützen die Theorie, daß primäre Gefäßveränderungen bei der Pathogenese des GA nicht relevant sind. Auch die Elektronenmikroskopie konnte nicht eindeutig klären, ob die Nekrobiose oder das Zellinfiltrat initiales Ereignis ist. Beide Möglichkeiten ließen sich im Rahmen einer immunpathologischen Reaktion deuten.

K. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMOWITZ, E.W.:
Granuloma annulare in mother and son (Krankendemonstration).
Arch.Derm.(Chic.) 26, 553 (1932)
2. ARNDT, G.:
Zur Kenntnis des Granuloma annulare (Radcliffe Crocker).
Arch.Derm.Syph. 108, 229-260 (1911)
3. ARNER, S., ASPEGREN, N.:
Familial granuloma annulare.
Acta derm.-venereol.(Stockh.) 48, 253-254 (1968)
4. AUDRY, C.:
Des érythémato-scléroses et, particulièrement, de l'érythémato-sclérose pemphigoïde.
Ann.Derm.Syph. V, 4e série, 1-14 (1904)
5. BALDA, B.-R.:
Granuloma annulare, erythematöse Form (Krankenvorstellung).
Hautarzt 21, 519 (1970)
6. BAYER, U.:
Granuloma anulare (Krankendemonstration).
Hautarzt 20, 382 (1969)

7. BEARE, J.M., WILSON JONES, E.:
Necrobiotic disorders.
In: Textbook of dermatology, Vol. 2 (Hrsg. A. Rook,
D.S. Wilkinson, F.J.G. Ebling), 2.Aufl. S.1353-1363.
Oxford-London-Edinburgh-Melbourne: Blackwell
Scientific Publications 1972
8. BLOHMÉ, G., MOBACKEN, H., WALDENSTRÖM, J.:
Early insulin response to glucose injected intra-
venously in patients with localized granuloma
annulare.
Acta derm.-venereol.(Stockh.) 54, 259-263 (1974)
9. BRAUN, O.:
Über einen atypischen Fall von Granuloma annulare
(Gleichzeitig ein Beitrag zur Ätiologie des Granu-
loma annulare).
Arch.Derm.Syph. 190, 438-455 (1950)
10. BRAUN-FALCO, O.:
Die Histochemie der Haut.
In: Dermatologie und Venerologie, Bd. I/1 (Hrsg.
H.A. Gottron, W. Schönfeld), S.366-472. Stuttgart:
Georg Thieme Verlag 1961
11. BRAUN-FALCO, O.:
Pathologische Veränderungen an Grundsubstanz,
Kollagen und Elastica.
In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Ergänzungswerk, Bd. I/2 (Hrsg. O. Gans, G.K. Steig-
leder), S.519-651. Berlin-Göttingen-Heidelberg-
New York: Springer-Verlag 1964

12. BROCCQ, L., LENGLET, E., BOISSEAU, J.:
Néoplasie nodulaire et circonscrite des extrémités.
Ann.Derm.Syph. V, 4e série, 1089-1090 (1904)
13. BRUN, A.:
Ein Beitrag zur Kenntnis des Granuloma annulare
(Radcliffe Crocker).
Arch.Derm.Syph. 135, 117-132 (1921)
14. BYWATERS, E.G.L.:
Skin manifestations of rheumatic diseases.
In: Dermatology in general medicine (Hrsg. T.B.
Fitzpatrick, K.A. Arndt, W.H. Clark, Jr., A.Z.
Eisen, E.J. van Scott, J.H. Vaughan), S.1534-1545.
New York: McGraw-Hill, Inc. 1971
15. CAIRNS, R.J.:
Metabolic and nutritional disorders.
In: Textbook of dermatology, Vol. 2 (Hrsg. A. Rook,
D.S. Wilkinson, F.J.G. Ebling), 2.Aufl. S.1831-1888.
Oxford-London-Edinburgh-Melbourne: Blackwell
Scientific Publications 1972
16. CALLOMON, F.:
Granuloma annulare bei Mutter und Tochter nebst
Bemerkungen zur Kasuistik und Therapie der
Erkrankung.
Derm.Wschr. 82, 317-325 (1926)

17. CHARLES, C.R., COOPER, P.H., HELWIG, E.B.:
A study of granuloma annulare at the fine
structural level (abstract).
Arch.Derm.(Chic.) 111, 1665 (1975)
18. CHARLES, C.R., JOHNSON, B.L., DAMM, S.R.:
Granuloma annulare (review).
Int.J.Derm. 15, 655-665 (1976)
19. COLCOTT FOX, T.:
Ringed eruption on the fingers (Krankendemonstra-
tion).
Brit.J.Derm. 7, 91-92 (1895)
20. DAHL, M.V., ULLMAN, S., GOLTZ, R.W.:
Vasculitis in granuloma annulare. Histopathology
and direct immunfluorescence.
Arch.Derm.(Chic.) 113, 463-467 (1977)
21. DAVIES, J.H.T.:
zit. nach: Halliwell, E.O., Ingram, J.T.:
Granuloma annulare.
Brit.J.Derm. 47, 319-340 (1935)
22. DELANEY, T.J., GOLD, S.C., LEPPARD, B.:
Disseminated perforating granuloma annulare.
Brit.J.Derm. 89, 523-526 (1973)

23. DICKEN, C.H., CARRINGTON, S.G., WINKELMANN, R.K.:
Generalized granuloma annulare.
Arch.Derm.(Chic.) 99, 556-563 (1969)
24. DUBREUILH, M.W.:
Sur un cas d'éruption circinée chronique de la
main.
Ann.Derm.Syph. VI, 3e série, 355-358 (1895)
25. DUNCAN, W.C., SMITH, J.D., KNOX, J.M.:
Generalized perforating granuloma annulare.
Arch.Derm.(Chic.) 108, 570-572 (1973)
26. DUPERRAT, B.:
Précis de dermatologie.
Paris: Masson & Co. 1959
27. DUPERRAT, B., GOETSCHER, G.-E.:
Nodules juxta-articulaires du granulome annulaire
chez un garçon de quatre ans (Krankenvorstellung).
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 64, 158 (1957)
28. EICHMANN, T.:
Granuloma annulare und Rheumatismus.
Dermatologica (Basel) 147, 25-35 (1973)
29. EMMRICH, R.:
Chronische Krankheiten des Bindegewebes,
2.Auf1. S.17-27, 76-87, 114-117. Leipzig: VEB Georg
Thieme 1961

30. EPSTEIN, E.:
Relationship of granuloma anulare to tuberculosis.
Dermatologica (Basel) 85, 156-162 (1942)
31. FELLNER, M.:
Die Hauttuberkulose.
Dermatologica (Basel) 80, 108-123 (1939)
32. FUJIMAKI, S.:
Pathology of collagen disease.
Acta med.biol. 3, Nr. 3, 209-231 (1955)
33. GALLOWAY, J.:
Lichen annularis: a "ringed eruption" of the
extremities.
Brit.J.Derm. 11, 221-233 (1899)
34. GARRIE, S.A., HIRSCH, P., LEVAN, N.:
Granuloma annulare-like pattern in mycosis
fungoides.
Arch.Derm.(Chic.) 105, 717-719 (1972)
35. GEDIGK, P.:
Allgemeine Entzündungslehre.
In: *Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der
Pathologischen Anatomie* (Hrsg. M. Eder, P. Gedigk),
29., völlig neubearbeitete Auflage des Lehrbuches
der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen
Anatomie von H. Hamperl. S.105-137. Berlin-Heidel-
berg-New York: Springer Verlag 1974

36. GERTLER, W.:
Frühzeitig zu Anämie führende aleukämische Lymphadenose, ausgelöst durch ein Granuloma annulare disseminatum (Krankenvorstellung).
Derm.Wschr. 149, 262 (1964)
37. GERTLER, W.:
Systematische Dermatologie und Grenzgebiete,
Bd. 1, S.384-386. Leipzig: VEB Georg Thieme 1970
38. GLEITZ, T., HEITE, H.-J.:
Das Krankheitsbild des Granuloma annulare in häufigkeitsanalytischer Betrachtungsweise.
Arch.Derm.Syph. 199, 92-108 (1954)
39. GOLDIN, D., ROOK, A., GAIRDNER, D.:
Granuloma annulare in Mauriac's syndrome (case report).
Brit.J.Derm. 93, Supplement 11, 31 (1975)
40. GOLTZ, R.W.:
Granuloma annulare.
In: Dermatology in general medicine (Hrsg. T.B. Fitzpatrick, K.A. Arndt, W.H. Clark, Jr., A.Z. Eisen, E.J. van Scott, J.H. Vaughan), S.746-750.
New York: McGraw-Hill, Inc. 1971
41. GOOLAMALI, S.K., STEVENSON, C.J.:
Granuloma annulare in identical twins.
Brit.J.Derm. 86, 636-637 (1972)

42. GOTTRON, H.A.:
Granuloma anulare.
In: Dermatologie und Venerologie, Bd. V/1 (Hrsg.
H.A. Gottron, W. Schönfeld), S.225-246. Stuttgart:
Georg Thieme Verlag 1963
43. GRAHAM LITTLE, E.:
Granuloma annulare.
Brit.J.Derm. 20, 213-229, 248-257, 281-296, 317-335
(1908)
44. GRAHAM LITTLE, E.:
Two cases of granuloma annulare.
Proc.Roy.Soc.Med. 25, 221 (1931)
45. GRAN, E.:
Granuloma annulare disseminatum (Patienten-
demonstration).
Hautarzt 19, 484 (1968)
46. GRAY, H.R., GRAHAM, J.H., JOHNSON, W.C.:
Necrobiosis lipoidica, necrobiosis lipoidica
diabeticorum, and granuloma annulare.
In: Dermal pathology (Hrsg. J.H. Graham, W.C.
Johnson, E.B. Helwig), 1.Aufl. S.417-422. Hager-
stone, Maryland: Harper & Row, Publishers, Inc.
1972

47. GRIMMER, H., PRITZSCHE, A.:
Fremdkörperreaktion unter dem Bilde des Granuloma
annulare (Histologischer Bildbericht).
Z.Haut-u.Geschl.-Kr. 33, XLI-XLIV (1962)
48. GROSS, P.R., SHELLEY, W.B.:
The association of generalized granuloma annulare
with antithyroid antibodies.
Acta derm.-venereol.(Stockh.) 51, 59-62 (1971)
49. GRÜNER, K.:
Über Granuloma annulare in zusammenfassender
Betrachtungsweise.
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1956
50. GRÜTZ, O., HORNEMANN, E.:
Beiträge zur Klinik und Histologie des Granuloma
annulare.
Arch.Derm.Syph. 136, 1-11 (1921)
51. HAIM, S., FRIEDMAN-BIRNBAUM, R., HAIM, N.,
SHAFRIR, A., RAVINA, A.:
Carbohydrate tolerance in patients with granuloma
annulare.
Brit.J.Derm. 88, 447-451 (1973)
52. HAIM, S., FRIEDMAN-BIRNBAUM, R., SHAFRIR, A.:
Generalized granuloma annulare: relationship to
diabetes mellitus as revealed in 8 cases.
Brit.J.Derm. 83, 302-305 (1970)

53. HAIM, S., SHAFRIR, A., HAIM, N., LICHTIG, C.:
Microangiopathy in cases of granuloma annulare.
Dermatologica (Basel) 147, 261-266 (1973)
54. HALLIWELL, E.O., INGRAM, J.T.:
Granuloma annulare.
Brit.J.Derm. 47, 319-340 (1935)
55. HAMMOND, R., DYESS, K., CASTRO, A.:
Insulin production and glucose tolerance in patients
with granuloma annulare.
Brit.J.Derm. 87, 540-547 (1972)
56. HARMS, M., REIFFERS, J.:
Atypisches Granuloma annulare (Patientendemon-
stration).
Hautarzt 25, 513 (1974)
57. HEITE, H.-J., SCHARWENKA, H.X.:
Erythema elevatum diutinum, Granuloma anulare,
Necrobiosis lipoidica und Granulomatosis disci-
formis Gottron-Miescher. Eine vergleichende
häufigkeitsanalytische Studie.
Arch.klin.exp.Derm. 208, 260-290 (1959)
58. HERRMANN, W.P.:
Immunoelktrophoretische Untersuchungen an
Hautkranken III.
Arch.klin.exp.Derm. 212, 452-459 (1961)

59. HERZBERG, J.J.:
Hauterscheinungen bei Diabetes mellitus.
Hautarzt 25, 579-584 (1974)
60. IZUMI, A.K.:
Generalized perforating granuloma annulare.
Arch.Derm.(Chic.) 108, 708-709 (1973)
61. JANSEN, H.:
Réactions cutanées IV.
Dermatologica (Basel) 113, 88-102 (1956)
62. JANSEN, L.H.:
Granulomatosen noch ungeklärter Natur.
Dermatologica (Basel) 104, 430-449 (1952)
63. KALDOR, J.:
Stoffwechselstörungen bei Granuloma annulare
(freie Mitteilung).
Hautarzt 19, 380 (1968)
64. KANSKY, A.:
Granuloma annulare disseminatum.
Hautarzt 26, 492-494 (1975)
65. KEINING, E., BRAUN-FALCO, O.:
Dermatologie und Venerologie,
2.Aufl. S.716-717. München: Lehmanns Verlag 1969

66. KLAUSNER, E.:

Zur Histologie des Granuloma annulare (Radcliffe Crocker).

Arch.Derm.Syph. 120, 247-254 (1914)

67. KOLMSEE, I.:

Granulomata annularia exanthematica (Patientendemonstration).

Hautarzt 22, 367 (1971)

68. KORTING, G.W., DENK, R.:

Dermatologische Differentialdiagnose,

1.Aufl. S.75-77,264-265,479. Stuttgart-New York:

F.K. Schattauer Verlag 1974

69. LANDES, E.:

Behandlung bei hartnäckigen Fällen von generalisiertem Granuloma annulare und Lichen sclerosus et atrophicus (Anfrage aus der Praxis).

Hautarzt 22, 228 (1971)

70. LEINBROCK, A.:

Granuloma anulare giganteum (bei Spondylose, Osteochondrose und Bandscheibenveränderungen im Hals-Lendenwirbelsäulenbereich und Lokalisation der Hautveränderungen in den zugehörigen Dermatomen).

Hautarzt 6,447-455 (1955)

71. LEPPARD, B., BLACK, M.M.:
Disseminated granuloma annulare: a variant in
which the lesions involve the sun-exposed areas.
Transactions of the St.John's Hospital Dermato-
logical Society 58, 186 (1972)
72. LEVER, W.F., SCHAUMBURG-LEVER, G.:
Histopathology of the skin,
5.Aufl. S.214-217. Philadelphia-Toronto: J.B.
Lippincott Comp. 1975
73. LIEBREICH, E.:
Zur Kenntnis des Granuloma annulare und seiner
eventuellen Beziehungen zum Lichen ruber planus.
Arch.Derm.Syph. 123, 180-204 (1916)
74. LOWNEY, E.D., SIMONS, H.M.:
"Rheumatoid" nodules of the skin.
Arch.Derm.(Chic.) 88, 853-858 (1963)
75. van der LUGT, L.:
About the limitation of the clinical picture
granuloma annulare.
Dermatologica (Basel) 139, 374-380 (1969)
76. MEIER-EWERT, H., ALLENBY, C.F.:
Granuloma annulare and diabetes mellitus.
Arch.Derm.Forsch. 241, 194-198 (1971)

77. MEINHOF, W.:
Granulomata anularia (Krankendemonstration).
Derm.Wschr. 149, 595 (1964)
78. MIESCHER, G.:
Granuloma anulare disseminatum, partim maculosum
(Demonstration).
Dermatologica (Basel) 112, 531-535 (1956)
79. MOBACKEN, H., GISSLÉN, H., JOHANNISSON, G.:
Granuloma anulare - cortisone-glucose tolerance
test in a non-diabetic group.
Acta derm.-venereol.(Stockh.) 50, 440-444 (1970)
80. MONTGOMERY, H.:
Dermatopathology, Vol.1,
S.375-381. New York-Evanston-London: Hoeber Medical
Division, Harper & Row, Publishers, Inc. 1967
81. MOYER, D.G.:
Papular granuloma annulare.
Arch.Derm.(Chic.) 89, 41-45 (1964)
82. MÜLLER, E.:
Der Zelltod.
In: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. II/1
(Hrsg. F. Büchner, E. Letterer, F. Roulet),
S.613-679. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer
Verlag 1955

83. NISHIYAMA, S.:
Capillardarstellung durch die alkalische Phosphatase-Färbung bei verschiedenen Dermatosen. III. Mitteilung. Lupus erythematoses integumentalis, progressive Sklerodermie, Morphea (circumskripte Sklerodermie), zusätzlich Granuloma anulare.
Hautarzt 14, 302-308 (1963)
84. O'BRIEN, J.P.:
Actinic granuloma.
Arch.Derm.(Chic.) 111, 460-466 (1975)
85. ORFANOS, G.E.:
Diskussionsbemerkung.
Hautarzt 23, 466 (1972)
86. OWENS, D.W., FREEMAN, R.G.:
Perforating granuloma anulare.
Arch.Derm.(Chic.) 103, 64-67 (1971)
87. PELLIER, J.:
Stéréo-phlogose nodulaire et circonnée (granulome annulaire de R. Crocker).
Ann.Derm.Syph. I, 5e série, 28-33 (1910)
88. PETSCHENIG, M. (Bearb.):
Der kleine Stowasser,
lateinisch-deutsches Schulwörterbuch. S.62-63.
München: G. Freytag Verlag 1962

89. PEZZAROSSA, G.:
Necrobiosis lipoidica and its relationship to
granuloma annulare.
Giorn.ital.Derm. 98, 129 (1957)
90. PINKUS, H., MEHREGAN, A.H.:
A guide to dermatohistopathology,
2.Aufl. S.337-341. New York: Appleton-Century-
Crofts 1976
91. RADCLIFFE-CROCKER, H.:
Granuloma annulare.
Brit.J.Derm. 14, 1-9 (1902)
92. RAFF, M., FANTA, D.:
Atypische Krankheitsbilder und pathogenetische
Erwägungen beim Granuloma anulare.
Z.Hautkr. 49, 69-74 (1974)
93. RASCH, C., GREGERSEN, F.:
Über einen neuen Typus von sarkoiden Geschwülsten
der Haut.
Arch.Derm.Syph. 64, 337-345 (1903)
94. REED, R.J., CLARK, Jr., W.H.:
Basic pathologic reactions of the skin.
In: Dermatology in general medicine (Hrsg. T.B.
Fitzpatrick, K.A. Arndt, W.H. Clark, Jr., A.Z.
Eisen, E.J. van Scott, J.H. Vaughan), S.192-212.
New York: McGraw-Hill, Inc. 1971

95. REINHARD, M., UNDEUTSCH, W., LAMPE, P., LÜDERS, G.:
Das atypische Granuloma anulare.
Arch.Derm.Forsch. 240, 79-94 (1971)
96. RHODES, E.L.:
Thoughts on the diabetic state.
Brit.J.Derm. 78, 577-580 (1966)
97. RHODES, E.L., HILL, D.M., AMES, A.C., TOURLE, C.A.,
TAYLOR, C.G.:
Granuloma annulare - prednisone glycosuria tests
in a non-diabetic group.
Brit.J.Derm. 78, 532-535 (1966)
98. ROMAINE, R., RUDNER, E.J.:
Papular granuloma annulare and diabetes mellitus.
Arch.Derm.(Chic.) 98, 152-154 (1968)
99. ROOK, A., DAVIS, R., STEVANOVIC, D.:
Familial granuloma annulare.
Acta derm.-venereol.(Stockh.) 37, 160 (1957)
100. RUBIN, M., LYNCH, F.W.:
Subcutaneous granuloma annulare.
Arch.Derm.(Chic.) 93, 416-420 (1966)
101. RYAN, T.J., WILKINSON, D.S.:
Cutaneous vasculitis ('angiitis').
In: Textbook of dermatology, Vol. 1 (Hrsg. A. Rook,
D.S. Wilkinson, F.J.G. Ebling), 2.Aufl. S.920-970.
Oxford-London-Edinburgh-Melbourne: Blackwell
Scientific Publications 1972

102. SCHIFF, B.L., COHEN, W.B.:
Granuloma annulare in identical twins.
Arch.Derm.(Chic.) 68, 205-207 (1953)
103. SCHNEIDER, U., STEIGLEDER, G.K.:
Bindegewebsveränderungen beim Granuloma anulare
und bei der Necrobiosis lipoidica. Untersuchungen
mit Hilfe der Mikroradiographie.
Hautarzt 26, 574-575 (1975)
104. SCHUBERT, M.:
Granuloma annulare bei Mutter und Tochter.
Derm.Wschr. 86, 381-383 (1928)
105. SCHUPPLI, R.:
Granuloma anulare - Necrobiosis lipoidica
diabeticorum - Granulomatosis disciformis -
Necrobiosis maculosa.
In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Ergänzungswerk, Bd. II/2 (Hrsg. G. Miescher, H.
Storck), S.141-155. Berlin-Heidelberg-New York:
Springer-Verlag 1965
106. SELMANOWITZ, V.J., VANDOW, J.E., DIRECTOR, W.:
Atypical granuloma annulare (case report).
Arch.Derm.(Chic.) 93, 454-456 (1966)
107. SIEPE, O.:
Untersuchungen zur allgemeinen Nosologie des
Granuloma anulare.
Inaugural-Dissertation, Bonn 1963

108. SPITZER, R.:
Granuloma annulare familiare.
Dermatologica (Basel) 123, 38-41 (1961)
109. STANKLER, L., LESLIE, G.:
Generalized granuloma annulare.
Arch.Derm.(Chic.) 95, 509-513 (1967)
110. STEIGLEDER, G.K.:
Haut- und Hautanhangsgebilde.
In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der
Pathologischen Anatomie (Hrsg. M. Eder, P. Gedigk),
29., völlig neubearbeitete Auflage des Lehrbuches
der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen
Anatomie von H. Hamperl. S.691-726. Berlin-Heidel-
berg-New York: Springer Verlag 1974
111. STEINER, K.:
Mucoid substances and cutaneous connective tissue
in dermatoses. II. Mucoid alterations in degene-
rative and congenital dermatoses.
J.invest.Derm. 28, 403-418 (1957)
112. STETTLER, E.:
Beitrag zur Kenntnis des Granuloma annulare.
Arch.Derm.Syph. 132, 314-328 (1921)
113. TAPPEINER, S.:
Granuloma anulare der Ohrmuschelränder (nach
Rimifon?) (Krankendemonstration).
Hautarzt 7, 374 (1956)

114. THEMANN, H., KIENECKER, B.:
Feinstrukturelle Veränderungen an Capillaren von
Diabetikern (Kongreßbericht).
Arch.klin.exp.Derm. 237, 384-392 (1970)
115. TOLMACH, J.A.:
Disseminated granuloma annulare (atypical)
(presentation).
Arch.Derm.(Chic.) 84, 167 (1961)
116. UMBERT, P., BELCHER, R.W., WINKELMANN, R.K.:
Lymphokines (MIF) in the serum of patients with
sarcoidosis and cutaneous granuloma annulare.
Brit.J.Derm. 95, 481-485 (1976)
117. UMBERT, P., WINKELMANN, R.K.:
Granuloma annulare: direct immunofluorescence
study.
Brit.J.Derm. 95, 487-492 (1976)
118. WELLS, R.S., SMITH, M.A.:
The natural history of granuloma annulare.
Brit.J.Derm. 75, 199-205 (1963)
119. WIEDERSHEIM, E.:
Granuloma annulare partim disseminatum (Kranken-
demonstration).
Hautarzt 23, 466 (1972)

120. WILLIAMSON, D.M., DYKES, R.W.:
Carbohydrate metabolism in granuloma annulare.
J.invest.Derm. 58, 400-404 (1972)
121. WOLFF, H.H., MACIEJEWSKI, W.:
The ultrastructure of granuloma annulare.
Arch.Derm.Res. 259, 225-234 (1977)
122. WOOD, M.G., BEERMAN, H.:
Necrobiosis lipoidica, granuloma annulare, and
rheumatoid nodule.
J.invest.Derm. 34, 139-147 (1960)
123. ZANGEL, V.:
Granuloma anulare der Mundschleimhaut.
Derm.Wschr. 148, 581-584 (1963)

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr.med. H.H. Wolff, für die freundliche Überlassung des Themas und die unermüdliche Hilfe bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Fräulein E. Januschke für die ausgezeichnete technische Arbeit und hilfreiche Assistenz.

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

I. LEBENSLAUF

Am 6. September 1953 wurde ich, Alexander Wilhelm Rieger, als zweiter Sohn des Geschäftsmannes Hertz Rieger und seiner Frau Klara Rieger, geb. Post, in München geboren.

Von September 1959 bis Juli 1963 besuchte ich die Volksschule am Winthirplatz in München.

Im September 1963 trat ich dann in das Wittelsbacher Gymnasium, München, ein und verließ es am 23. Juni 1972 mit Abschluß der Reifeprüfung.

Zum Wintersemester 1972/73 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität, München, zum Studium der Physik und Chemie für das Lehramt.

Im Sommersemester 1973 erhielt ich dann meine Zulassung zum Studium der Humanmedizin. Die Ärztliche Vorprüfung absolvierte ich erfolgreich am 21. März 1975 und den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 30. März 1976.

Den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung werde ich voraussichtlich im August 1978 und den 3. und letzten Teil Ende 1979 ablegen.

